



UNIVERSITAT<sub>DE</sub>  
BARCELONA

## **El tratamiento del glaucoma refractario con los distintos implantes de drenaje: modelo experimental**

Susana Duch Tuesta



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartitqual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartitqual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**

**EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA  
REFRACTARIO CON LOS DISTINTOS  
IMPLANTES DE DRENAJE:  
MODELO EXPERIMENTAL  
VOLUMEN - I**

**Tesis Doctoral presentada por:  
SUSANA DUCH TUESTA para optar al grado de DOCTOR  
EN MEDICINA Y CIRUGIA**

**Director:  
DR. MANUEL QUINTANA CASANY**

**Tutor:  
PROF. JUAN FIGUERAS FELIP**

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA




0700675350

MANUEL QUINTANA CASANY, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA,  
JEFE DE SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DE LA CIUDAD SANITARIA  
Y UNIVERSITARIA DE BELLVITGE "PRINCIPES DE ESPANA".

CERTIFICA:       Que la Tesis Doctoral "EL TRATAMIENTO  
DEL GLAUCOMA REFRACTARIO CON IMPLANTES DE  
DRENAJE: MODELO EXPERIMENTAL", de la que  
es autor SUSANA DUCH TUESTA, ha estado  
realizada bajo su dirección, y se  
encuentra en condiciones de ser  
presentada para su lectura y defensa  
delante del tribunal correspondiente.

Y para que se tome en conocimiento y tenga los efectos  
que correspondan firma este documento en

Hospitalet, a 30 de Junio del año mil novecientos  
noventa y tres.



Firmado: Dr. Manuel Quintana

## INDICE DE MATERIAS



## INDICE

I / INTRODUCCIÓN. . . . .	.1
1.1.Definición de Glaucoma y su historia. . . . .	.2
1.2.El origen de la presión intraocular . . . . .	.4
1.3.La medición de la presión intraocular . . . . .	.34
1.4.La presión intraocular normal . . . . .	.54
1.5.Importancia clínica y epidemiológica del glaucoma .	.61
1.6.Clasificación de los distintos tipos de glaucoma. .	.64
1.7.El tratamiento del glaucoma de ángulo abierto . .	.68
II / HIPÓTESIS DE TRABAJO . . . . .	.109
III / MATERIAL Y MÉTODO. . . . .	.111
3.1.Primer fase: cálculo del caudal para el calibrado del sistema . . . . .	.113
3.2.Segunda fase: cálculo del caudal a través de un punto de fuga. . . . .	.120
3.3.Tercera fase: cálculo del caudal a través de un tubo con o sin placa. . . . .	.125
3.4.Estudio estadístico . . . . .	.143
IV / RESULTADOS. . . . .	.145

4.1. Medición del flujo y calibrado. . . . .	146
4.2. Cálculo del caudal a través de un punto de fuga .	148
4.3. Cálculo del flujo a través de un tubo con y sin placa en el animal de experimentación . . . . .	151
V / DISCUSIÓN . . . . .	203
5.1. Medición del flujo: Cálculo del flujo a través de un punto de fuga. . . . .	204
5.2. Cálculo del flujo a través de un tubo con o sin placa en el animal de experimentación. . . . .	207
VI / CONCLUSIONES . . . . .	259
VII / APÉNDICE. . . . .	264
VIII / ICONOGRAFÍA . . . . .	270
IX / BIBLIOGRAFÍA . . . . .	290

## I / INTRODUCCION

## 1.1. Definición de Glaucoma y su historia.

A lo largo de los años, la definición de glaucoma ha ido modificándose debido a que la palabra glaucoma no se restringe a una única entidad, sino a un grupo de enfermedades con distinta patofisiología, distinta forma de presentación y distinto tratamiento. Si buscamos los orígenes de la palabra "glaucoma" hemos de remontarnos a los "Aforismos" de Hipócrates donde encontramos este término escrito por primera vez. Aproximadamente hacia los años 400 AC ya existe documentación en la que se utiliza la palabra glaucoma para un grupo de enfermedades en las que se asocian alteraciones pupilares con dolores intensos debido a la sobredistensión de las cubiertas oculares, y que provocaban la ceguera absoluta<sup>1</sup>. En los siglos X y XIV podemos encontrar manuscritos que mencionan la relación entre la presión intraocular y el glaucoma, pero no es sino hasta principios del siglo XVII cuando Banister describe la enfermedad en su "Breviario", destacando la importancia de la presión intraocular reconocida como la resistencia que ofrece el globo ocular a la indentación de los dedos del médico<sup>2</sup>. En 1830 William Mackenzie publica su libro sobre enfermedades oculares distinguiendo tipos y estadios de la enfermedad glaucomatosa y describiendo una técnica quirúrgica basada en la esclerotomía posterior para

disminuir la presión intraocular<sup>3</sup>. La primera definición que relaciona al glaucoma con la lesión aparecida en el nervio óptico data del siglo XIX, cuando Edward Jaeger describe por primera vez el aspecto del nervio óptico glaucomatoso<sup>4</sup>. Poco después, Albrecht von Graefe presenta sus descripciones de la papila glaucomatosa añadiendo el fenómeno de la pulsación de las arterias retinianas como un fenómeno característico e indicador fiable de la elevación de la presión intraocular<sup>5</sup>. Pero, si bien se habían descrito distintos cambios en la morfología de la papila, la importancia de la presión intraocular en el cambio de morfología del nervio óptico glaucomatoso fue introducida un año después por Adolf Weber<sup>6</sup>. La presión intraocular ya no era un simple síntoma sino la "esencia" del glaucoma, y, a partir de entonces, las definiciones de glaucoma se refieren ya a una patología por la cual alteraciones en los niveles de presión intraocular provocan cambios en el nervio óptico con la consiguiente pérdida de agudeza visual. La aparición de lesiones en el nervio óptico consideradas hasta entonces características de la patología glaucomatosa, pero en pacientes que no presentaban niveles altos de presión ocular<sup>7,8,9,10</sup>, llevó a plantear nuevamente la definición de glaucoma; actualmente podríamos denominar como Glaucoma a un grupo de condiciones en las que las neuronas de la retina y del nervio óptico sufren una lesión, debida, al menos en parte, a una presión

intraocular mas elevada de lo tolerable<sup>11</sup>.

## 1.2. El origen de la presión intraocular.

Si a mediados de 1850 ya se había reconocido a la presión intraocular como la esencia del glaucoma, por entonces se pensaba que esta presión venía provocada por una hipersecreción de humor acuoso, ya que durante muchos años se creyó que el humor acuoso estaba contenido en el interior del ojo de una forma estanca.

En 1860, Schwalbe<sup>12</sup> observa que ciertos tintes inyectados en la cámara anterior, como soluciones acuosas o suspensiones, aparecían en las venas de la superficie del globo, concluyendo que la cámara anterior era un espacio linfático en comunicación con las venas ciliares anteriores. Los siguientes experimentos realizados por Leber<sup>13</sup> mediante canulización de la cámara anterior descubrieron el flujo de salida normal en el ojo del mamífero. También entonces se describió la malla trabecular, a través de la cual el humor acuoso fluía hacia las venas ciliares anteriores y a las venas vorticosas. El flujo de salida era, en principio, proporcional a la presión de perfusión a partir del momento en que el líquido de perfusión llegaba a los vasos. Estos estudios llevaron

al cálculo de coeficientes de filtración del acuoso y al razonamiento de que la presión intraocular se mantenía estable porque, si bien existía un flujo de humor acuoso hacia los espacios venosos, la misma cantidad de humor acuoso se formaba en este proceso de filtración. Esta teoría llevaría más adelante a relacionar los bajos coeficientes de filtración, que indicaban una resistencia anormal al flujo del humor acuoso, con cambios anatómicos en la cámara anterior, las sinequias anteriores<sup>14,15</sup>. Había nacido la teoría de Leber-Knies en la que se consideraba que el aumento de presión intraocular y por tanto el glaucoma, se debía principalmente a una alteración del flujo del humor acuoso. En 1921 Seidel publica sus experimentos con carmín índigo demostrando que el humor acuoso entraba en el ojo y salía de él hacia la circulación general por el plexo venoso epiescleral<sup>16,17</sup>. Así mismo introducía el concepto de transporte activo y el efecto de la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en la formación del humor acuoso<sup>18</sup>. La localización de las venas acuosas y la importancia del limbo como lugar de salida del humor acuoso se describió veinte años después<sup>19</sup>. Quedaba pues claro que existía una corriente lenta y continua de líquido que partía de la circulación general en los capilares de los procesos ciliares y se secretaba a través del epitelio ciliar hacia el interior del ojo en la cámara posterior. Este líquido, llamado humor acuoso,



caracterizado por su acelularidad y falta de proteínas, pasaba a través de la pupila hacia la cámara anterior y abandonaba el ojo a través de estructuras localizadas en el limbo, para alcanzar los conductos acuosos y las venas epiesclerales y volver a mezclarse con la sangre a través de una corriente laminar. Cualquier anomalía, tanto en la secreción como en la filtración de humor acuoso, podía provocar cambios en la presión intraocular.

#### 1.2.1. La presión intraocular.

El conocimiento de la circulación acuosa, permitió considerar la presión intraocular como un valor variable que dependía de ciertos factores. Estos factores están estimados en la ecuación de Goldmann<sup>20</sup>:

$$P_0 = F/C + P_v \quad (1)$$

donde  $P_0$  es la presión intraocular en un ojo en condiciones normales dada en mm Hg,  $F$  es la tasa de formación de humor acuoso en  $\mu\text{l}/\text{min}$ ,  $C$  es la facilidad de salida en  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ , y  $P_v$  es la presión venosa epiescleral en mm Hg.

La presión intraocular normal en humanos oscila entre



10 y 21 mmHg, por lo que presiones mas allá de 21 mm Hg se consideran elevadas. Aún así, no todos los pacientes que presentan un aumento de la presión intraocular tienen glaucoma<sup>21,22,23,24</sup> y tampoco todos los pacientes que sufren de glaucoma tienen la presión intraocular elevada<sup>25,26</sup>. Es evidente que la presión intraocular es el factor de riesgo más importante en el glaucoma, pero el umbral de presión que puede dañar a un determinado ojo es variable<sup>27</sup>. La cifra límite de 21 mmHg se basa en el concepto de dos desviaciones estándares por encima de la media, dentro de una distribución gaussiana. Pero este límite superior de la "normalidad" sólo es una aproximación porque la distribución de la presión intraocular en la población general está inclinada hacia la derecha, a presiones altas. Esta desviación a la derecha significa que el número de personas que tienen la presión más alta de lo normal es mayor que el que tiene la presión más baja. Se cree que esta distribución de la curva de Gauss se debe a que se están estudiando dos poblaciones, la población "normal" y la población "glaucomatosa"<sup>28</sup>. Debido a que la población normal con presiones más altas se superpone a la población glaucomatosa con presiones más bajas, la cola de la curva se elonga por la derecha. Otra explicación ante la falta de distribución gaussiana de la presión intraocular en la población, sería la presencia, a partir de cierta edad, de factores de riesgo como la obesidad y la hipertensión

arterial que influirían sobre la presión intraocular. Por tanto no disponemos de un indicador absoluto en cuanto a los niveles de presión intraocular, por lo que una presión mayor de 22 mm Hg debe considerarse sospechosa pero no necesariamente anormal.

#### 1.2.2. La dinámica del humor acuoso.

Como ya hemos visto a través de la ecuación de Goldman, la presión intraocular es el resultado de la fuerza que ejerce el humor acuoso sobre las cubiertas oculares en función de la cantidad de humor que entra en el ojo a través de la secreción acuosa del cuerpo ciliar (flujo de entrada), y la que sale del globo a través de la malla trabecular (flujo de salida). Esta dinámica se halla en equilibrio cuando la cantidad de fluido que se forma equivale a la que se evacúa, manteniendo entonces una presión intraocular constante.

##### 1.2.2.1. Recuerdo Anatómico.

###### 1.2.2.1.1. Embriología:

Los primeros esbozos de cámara anterior aparecen entre el quinto y sexto mes de gestación, detrás de la córnea en el contexto del tejido ectomesodérmico, entre lo que será la vesícula lenticular y el endotelio corneal<sup>29,30</sup>. Este espacio así creado, va creciendo durante toda la embriogénesis e incluso durante cierta parte del período postnatal. A medida que la cámara anterior se amplía, las estructuras comprendidas en ella se diferencian y van cambiando de disposición. Los primeros esbozos de epitelio ciliar aparecen en los bordes de la vesícula óptica. Cuando las porciones distales de la vesícula óptica se repliegan hacia dentro para formar las capas externa e interna de la copa óptica, el borde de dicho plegamiento cae en medio de lo que será el epitelio ciliar. Más adelante el iris se desarrollará en el mismo borde de la copa óptica de forma que la capa interna y externa del iris derivan y se continúan con la capa interna y externa del epitelio ciliar. Por su parte posterior la capa interna de epitelio no pigmentado se continuará con la retina y la capa externa de epitelio pigmentado se unirá al epitelio pigmentario de la retina. Para el desarrollo y diferenciación del cuerpo ciliar es imprescindible la presencia del cristalino<sup>31,32,33,34</sup>. Asimismo, para el buen desarrollo y diferenciación de las estructuras oculares se requiere una determinada presión intraocular en el ojo del embrión<sup>35</sup>. El

origen de esta presión intraocular inicial en el embrión no es claro, aunque parece ser que el epitelio ciliar es funcional en etapas tempranas de su formación<sup>36</sup>. Las células del músculo ciliar y del estroma circundante se diferencian del mesénquima de la cabeza. Es probable que este mesénquima derive de la cresta neural cefálica, tejido que contribuye a la formación de los ganglios sensoriales y huesos de la cabeza, la córnea y la esclerótica<sup>37</sup>. Se desconocen por el momento las interacciones responsables de la formación del cuerpo ciliar y el tejido conectivo circundante. Es probable que el epitelio ciliar dirija la diferenciación del músculo ciliar y del estroma. El ángulo camerular inicia su desarrollo en el momento en que la cámara anterior se insinúa e inicia su crecimiento. Mientras, la cámara anterior es simplemente una ranura y el ángulo camerular está indiferenciado, ocupado por tejido mesodérmico.

Existen dos teorías que intentan explicar la diferenciación del ángulo camerular:

a. La teoría defendida por Mann y otros investigadores<sup>38,39,40</sup> se basa en la posibilidad de que, tras la atrofia del tejido mesenquimal, el tejido adyacente al canal de Schlemm se diferencia en tejido trabecular.

b. Allen y Burian<sup>41,42</sup> sugieren la teoría de la hendidura, en la que se abre una brecha entre dos capas mesodérmicas similar a la que se abre para la formación de la cámara anterior. Se cree que esta hendidura se produce por la distinta velocidad de crecimiento entre la córnea y el resto de estructuras adyacentes.

La primera estructura angular en aparecer es el canal de Schlemm, que puede observarse a partir del cuarto mes<sup>43</sup>. Durante el quinto mes, se producen vacuolizaciones en la pared endotelial del canal coincidiendo con la diferenciación de los procesos ciliares y el inicio de la circulación acuosa. Las células trabeculares se empiezan a diferenciar a partir del cuarto mes de gestación, a la vez que el espolón escleral. Las células se elongan y los espacios intercelulares se agrandan. Los elementos acelulares del trabéculo se cree que son un producto de las mismas células<sup>44</sup>. Durante el quinto mes de gestación ya podemos observar en el ángulo iridocorneal dos regiones sumergidas en el tejido mesodérmico, la porción externa o trabéculo corneoescleral y la parte interna o trabéculo uveal. Durante el sexto mes, el apex del ángulo de la cámara anterior está situado en la porción anterior del trabéculo. Durante el séptimo mes, desciende a la porción media del trabéculo y en el momento del nacimiento, está situado en la porción inferior del trabéculo. Este descenso

se continúa durante los dos primeros años de vida, formándose lo que se llama el receso angular<sup>45</sup> (Hogan, 1971).

#### 1.2.2.1.2. Anatomía macroscópica y microscópica.

##### 1.2.2.1.2.1. Las estructuras de drenaje.

La cámara anterior se encuentra delimitada anteriormente por el endotelio corneal, en su periferia por la red trabecular, la cara anterior del cuerpo ciliar y la raíz del iris, y posteriormente por la superficie anterior del iris y la porción pupilar del cristalino. La profundidad de la cámara anterior es aproximadamente de 3.5 mm. con variaciones interindividuales y muy similar en los dos ojos. Los ojos miopes presentan cámaras anteriores mas profundas que los ojos hipermétropes, asimismo, la profundidad de la cámara anterior disminuye con la edad<sup>46,47</sup>.

Tanto la malla trabecular como el canal de Schlemm se sitúan en el fondo del surco corneoescleral en la porción mas profunda del limbo dentro del apex de la cámara anterior. Las dos porciones de trabéculo, uveal y



corneoescleral, forman una estructura triangular con la base en el espolón escleral y el apex en la línea de Schwalbe. La malla trabecular es una estructura formada por láminas perforadas que yacen circumferencialmente a lo largo del limbo en el caso de su porción corneoescleral, mientras que la porción uveal toma una disposición meridional. Estas láminas difieren en grosor, que oscila entre 3 a 13 micras; sus perforaciones, de un tamaño variable entre 12 a 20 micras de diámetro, no coinciden entre las distintas capas, de forma que el acuoso tiene que seguir un trayecto sinuoso a medida que atraviesa las distintas lamelas en dirección al canal de Schlemm. Las láminas del trabéculo corneoescleral están recubiertas por una monocapa de células endoteliales que no presentan uniones intercelulares ni membrana basal sino un material granular con fibras de colágeno. La porción uveal está compuesta por dos o tres capas, que en vez de parecer láminas agujereadas como la porción corneoescleral, asemejan una red formada con cordones gruesos interconectados entre sí. Estos dejan perforaciones redondas u ovoides; se insertan en el cuerpo ciliar y raíz del iris posteriormente y por la parte anterior en la zona de transición entre el endotelio corneal y trabecular, en lo que se denomina línea de Schwalbe<sup>48</sup>. Al igual que la malla corneoescleral, la porción uveal está formada por una monocapa de células endoteliales elongadas que rodea un

núcleo central de colágeno. El espolón escleral está constituido por fibras colágenas orientadas de manera circular con respecto al limbo. Sirve de anclaje para la porción longitudinal del musculo ciliar y para la porción posterior del trabéculo corneoescleral. El canal de Schlemm corre a lo largo y alrededor del trabéculo corneoescleral en la parte más posterior del surco escleral. Tiene una sección elíptica y puede tener la luz dividida en dos o tres canales más pequeños, los canales colectores internos<sup>49</sup>. Está constituido por una capa de células endoteliales, que en su porción externa le dan un aspecto liso, a diferencia de la porción más interna en contacto con el trabeculo donde adquiere un aspecto "poroso" con una membrana basal poco definida. Al tejido endotelial de la cara interna del canal de Schlemm se le denomina "tejido conectivo yuxtacanalicular". En el tejido yuxtacanalicular se han encontrado vesículas llamadas "vacuolas gigantes"<sup>50</sup>. La presencia de aberturas en las vacuolas gigantes<sup>51,52</sup> ha llevado a especular sobre su participación en el transporte del humor acuoso. Por un lado, la formación de vacuolas depende de la presión intraocular, ya que cuanto mayor es dicha presión, se observa un número mayor de vacuolas gigantes<sup>53</sup>; pero a partir de cierta presión el número de vacuolas gigantes formadas vuelve a descender<sup>54</sup>. Más allá del canal de Schlemm nos encontramos con los canales colectores externos, que distribuyéndose alrededor del



mismo drenan en el plexo venoso escleral profundo<sup>55</sup>. A estos canales colectores también se les ha llamado "venas acuosas" debido al aspecto que ofrecen en el limbo al observarlos con la lámpara de hendidura<sup>56</sup>.

#### 1.2.2.1.2.2. El Cuerpo Ciliar.

El cuerpo ciliar es la porción de la úvea que se encuentra entre el iris y la coroides. Presenta una forma triangular a la sección y se encuentra adherido al espolón escleral en su porción anterior. Mide aproximadamente 6 mm. de ancho y está compuesto por dos porciones, la pars plicata que comprende los 2 mm. anteriores con los procesos ciliares, y la segunda, o pars plana, más posterior, de configuración plana y que se continúa hacia atrás con la coroides. Los procesos ciliares son estructuras irregulares de 2 mm. de largo que se disponen en número de setenta en la pars plicata. El cuerpo ciliar consta de siete capas, (1)la más externa se denomina "lámina fusca" o tejido supracoroideo, (2)los músculos ciliares, (3)la capa vascular, (4)la membrana basal del epitelio pigmentario o lámina vitrea, (5)el epitelio pigmentario, (6)el epitelio no pigmentario, (7)la membrana basal del epitelio no pigmentario. El músculo ciliar se divide en tres porciones

según la orientación de sus fibras. Todas las fibras toman su origen en el tendón ciliar, compuesto por el espolón escleral y el tejido conectivo circundante<sup>57</sup>, y formando haces musculares en forma de uve, terminan en unas formaciones denominadas estrellas epicoroidales. Externamente encontramos las fibras longitudinales o de Brücke, que se insertan en la porción mas externa y anterior del tendón ciliar. Más internamente se disponen las fibras circulares de Müller. Entre los músculos de Brücke y de Müller está situado el músculo radial. Las fibras de este último, están compuestas por parte de las fibras longitudinales que corren oblicuamente hacia las fibras circulares. El estroma del músculo ciliar está compuesto por tejido conectivo con vasos, nervios y melanocitos.

Los procesos ciliares están formados por pliegues de tejido conectivo con un núcleo central vascular y recubiertos de dos capas de epitelio, la capa externa pigmentada y la capa interna no pigmentada. La irrigación de los procesos ciliares proviene de las arterias ciliares posteriores, que, tras atravesar el espacio supracoroideo, van a unirse al círculo mayor del iris, situado por encima y por delante del músculo circular de Müller. Del círculo mayor del iris parten arterias para cada proceso ciliar, que una vez en su interior, se ramifican en capilares de

un tamaño considerable, entre 20 a 30 micras. Estos capilares de los procesos ciliares presentan alta permeabilidad debido a los poros de sus paredes<sup>58</sup>.

#### 1.2.2.2. Fisiología.

##### 1.2.2.2.1. Definición de presión.:

Presión es fuerza por unidad de superficie.

$$P = f/S \quad (2)$$

Puede expresarse en g/cm<sup>2</sup>. La densidad del agua es aproximadamente 1 por lo que una columna de agua de 1.35 cm de altura ejerce una presión de 1.35 g/cm<sup>2</sup>. El mercurio tiene 13.5 veces la densidad del agua, por lo que una columna de agua de 1.35 cm de altura ejercería la misma presión que una columna de 1 mm de mercurio.

##### 1.2.2.2.2. Características del humor acuoso.

El humor acuoso es una solución acuosa transparente que deriva del plasma y es secretado por las células del epitelio ciliar en los procesos ciliares situados en la cámara posterior del globo ocular. Tanto su composición como su formación son similares a las del líquido cefalorraquídeo<sup>59</sup>. El humor acuoso circula continuamente, con un volumen total de 0.31 ml<sup>60</sup>, desde la cámara posterior del ojo hacia la cámara anterior ejerciendo las siguientes funciones:

1. Transportar oxígeno y nutrientes al cristalino y la cara posterior o interna de la córnea.

2. Eliminar los productos de desecho de las estructuras mencionadas anteriormente.

3. Servir y eliminar algunos nutrientes del humor vítreo.

4. Ayudar a mantener la forma y la estructura interna del globo ocular contribuyendo a la presión intraocular.

5. Mecanismo de evacuación de sangre, macrófagos y productos resultantes de la inflamación en el segmento anterior del ojo.

6. Servir de interfase a los rayos de luz debido a un índice de refracción de 1.3336, mucho menor que el de la córnea.

Durante todo su tránsito por el ojo, el humor acuoso

sufre alteraciones en su composición química debido al intercambio con los tejidos circundantes. Asimismo, cuando fluye por la cámara anterior del ojo está sometido a corrientes térmicas debido a la diferencia de temperatura entre el iris y la córnea. Finalmente abandona el globo ocular por la vía trabecular en su mayoría y en una pequeña proporción, por la vía uveoescleral.

#### 1.2.2.2.3. Formación del humor acuoso.

El humor acuoso se forma en el cuerpo ciliar, en los procesos ciliares a través de mecanismos de difusión, ultrafiltración y secreción activa<sup>61</sup>.

##### a. Difusión:

La difusión de una sustancia a través de una membrana semipermeable viene cuantificada por la ley de Fick, donde:

$$\text{tasa de movimiento} = K(C_1 - C_2) \quad (3)$$

$C_1$  = Concentración de sustancia en el lado de la membrana con mayor concentración.

$C_2$  = Concentración de sustancia en el lado de la membrana con menor concentración.

$K$  = constante que depende de la naturaleza de la membrana y su permeabilidad, las características del solvente y la temperatura.

El fenómeno de la difusión se basa en el hecho de que las moléculas en un fluido están en continuo movimiento en función de la temperatura, con tendencia a distribuirse homogéneamente. De esta forma, dos soluciones de distinta concentración separadas entre sí por una membrana semipermeable, sufren un intercambio de moléculas hasta que las dos soluciones se equilibran. El movimiento del soluto es siempre en dirección hacia la solución menos concentrada y la dirección del solvente es hacia la solución más concentrada.

#### b. Ultrafiltración y diálisis:

Si una solución de proteínas y sales está separada de una solución salina de menor concentración por una membrana permeable a la sal y el agua pero no a las proteínas, habrá

un movimiento neto de agua hacia la solución con proteínas por un fenómeno de difusión, y un desplazamiento de las sales hacia la solución salina menos concentrada. A este fenómeno se le denomina diálisis. Si a la solución con proteínas le aplicamos una presión hidrostática, aceleramos el proceso de intercambio. A este fenómeno lo llamamos ultrafiltración, y al producto resultante en el lado de la solución salina, ultrafiltrado. Esta situación se presenta continuamente en los tejidos biológicos, donde los capilares son membranas semipermeables que separan la sangre, solución acuosa con sales y proteínas y sometida a presión arterial, del espacio extravascular. Por el fenómeno de la difusión, podríamos pensar que la sal se distribuye de forma que está a la misma concentración a ambos lados de la membrana, pero no es así. Las proteínas tienen una carga eléctrica negativa a pH fisiológico, por lo que los iones positivos como el sodio y el potasio tienden a concentrarse en el lado de las proteínas. A este fenómeno se le denomina efecto de Gibbs-Donnan. Las cargas positivas de un lado (iones Na y K) deben igualar a las cargas negativas (proteínas, iones cloruro y otras cargas negativas). Para que el equilibrio sea completo, la concentración de sodio multiplicado por la concentración de cloruro de un lado debe ser similar a la del otro lado:

$$[\text{Na}^+]_1 \times [\text{Cl}^-]_1 = [\text{Na}^+]_2 \times [\text{Cl}^-]_2 \quad (4)$$



Podemos imaginar que el humor acuoso se comporta como el líquido extracelular separado de la corriente sanguínea por una membrana semipermeable representada por la pared capilar. Por tanto, en el humor acuoso esperaríamos tener la misma concentración de iones que en el interior del capilar (lado 2 de la ecuación de Gibbs-Donnan). Tendría que haber menos sodio y potasio que en el plasma y en cambio la concentración de cloruro y bicarbonato debería ser ligeramente superior. Por otro lado, la concentración de materia orgánica, proteínas, debería ser menor, o como mucho, igual a la concentración del plasma. En la práctica vemos que las concentraciones de los distintos solutos no coinciden exactamente con la ecuación de Gibbs-Donnan<sup>62</sup>, por lo que se considera que existe un componente de transporte activo en el proceso de formación de humor acuoso.

### c. Secreción:

La secreción es un proceso de transporte selectivo de sustancias a través de una membrana. Este proceso requiere el consumo de energía y puede desplazar sustancias en contra de su gradiente de concentración. La presencia en el humor acuoso de ciertas sustancias como el lactato en mayor concentración que en el plasma, indica la presencia de un mecanismo de secreción<sup>63</sup>. Este mecanismo de secreción



se puede inhibir utilizando ciertas sustancias, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, para disminuir la formación de humor acuoso en el cuerpo ciliar hasta en un 50%<sup>64</sup>. Asimismo, descendiendo la temperatura también disminuimos la formación de humor acuoso al igual que se frena cualquier proceso metabólico<sup>65</sup>. El hecho de que exista transporte activo va unido a la posibilidad de que el sistema sea "saturable" y tenga un límite a partir del cual ya no pueda transportarse más sustancia en contra del gradiente. El transporte activo requiere de enzimas como la Na-K-adenosin trifosfatasa utilizada en el transporte del sodio y potasio. El sodio es transportado activamente hacia el humor acuoso y el ion cloruro lo acompaña por un mecanismo de difusión pasiva para equilibrar la carga eléctrica<sup>66,67</sup>. El mecanismo por el cual la anhidrasa carbónica actúa en la formación del humor acuoso es desconocido. Se cree que actúa como facilitador en la bomba de sodio, quizás manteniendo el pH adecuado para su funcionamiento<sup>68</sup>. Las moléculas transportadas activamente al humor acuoso son el ascorbato, el bicarbonato, el lactato, algunos aminoácidos, el sodio y el potasio. El ion cloruro sigue a estas moléculas pasivamente por diferencia de carga eléctrica, y posiblemente algunas otras sales también son transportadas pasivamente por difusión o ultrafiltración<sup>69</sup>.

El proceso de formación de humor acuoso sigue los siguientes pasos: en primer lugar una ultrafiltración del plasma al espacio extravascular de los procesos ciliares; posteriormente, el epitelio no pigmentado retiene y secreta selectivamente las sustancias requeridas para la formación del humor acuoso y finalmente, agua, ciertas sales y moléculas de pequeño tamaño difunden pasivamente para equilibrar la carga eléctrica.

#### 1.2.2.2.4. Factores que alteran la formación del humor acuoso.

La medición de la formación de humor acuoso se realiza principalmente por dos métodos:

a. El primer método se basa en el cálculo de la concentración de un soluto fácilmente medible una vez se ha inyectado en la cámara anterior. Esta técnica nos da una idea del volumen total de humor acuoso en un momento dado, pero de forma muy inexacta, ya que el solo hecho de inyectar cualquier líquido y luego extraerlo altera la permeabilidad de los vasos intraoculares provocando alteraciones en la permeabilidad a grandes moléculas como son las proteínas y por tanto, variando el proceso de

formación de humor acuoso. Otra medición que se basa en el mismo principio, pero es más fisiológica, es la inyección endovenosa de una sustancia que pueda ser fácilmente medible en la cámara anterior, como la fluoresceína, que puede medirse a través de medios ópticos. La fluoresceína está altamente concentrada en el plasma y pasa al humor acuoso progresivamente hasta que ha sido aclarada totalmente del plasma por excreción renal. En ese momento en que la concentración en el plasma ya es mínima, el paso de fluoresceína hacia la cámara anterior va disminuyendo progresivamente. El cálculo de la disminución progresiva de la concentración de fluoresceína en la cámara anterior nos permite cuantificar el humor acuoso se forma<sup>70,71</sup>.

Una variación de este sistema fué introducido por Maurice<sup>72</sup>, que administró la fluoresceína en forma de gotas. De esta forma se ahorra la inyección endovenosa y se conseguían altas concentraciones de fluoresceína en la cámara anterior. A este método se le denominó iontoforesis. Posteriormente se estudiaba la curva de aclaramiento de la fluoresceína en la cámara anterior y por ende la formación de humor acuoso. Con esta técnica se pudo medir aproximadamente la tasa de formación de humor acuoso en humanos, valorada en 2.48  $\mu$ l por minuto ( $\pm 0.17$ ). Este método asume que toda la fluoresceína abandona el ojo con el humor acuoso, o sea, que no existe otra forma de salida

para la fluoresceína. Una variación de esta técnica, introducida por Holme<sup>73</sup>, se basa en la posibilidad de fotografiar el humor acuoso recién formado que aún no tiene fluoresceína alguna en contraste con el resto de humor acuoso mezclado con la fluoresceína en la cámara anterior. Al poder realizar una fotografía que distinga los dos volúmenes, se puede calcular el nuevo volumen de acuoso formado por el cuerpo ciliar.

b. El segundo método se basa en el cálculo de la formación de acuoso a través de la ecuación de Goldman, donde  $F=(P_0-P_v)$ . Canulizando la cámara anterior podemos calcular la cantidad de acuoso que abandona el ojo a una presión dada o facilidad de salida. La presión intraocular y la presión venosa episcleral son conocidas; por lo tanto, aplicando la ecuación tenemos la tasa de formación de humor acuoso. Evidentemente el ojo humano no puede canulizarse para estudio por lo que esta técnica está limitada a estudios experimentales con animales. La facilidad de salida (C) puede calcularse de forma no invasiva a través de la tonografía. La tonografía, calcula C midiendo los cambios de presión que sufre el ojo al ser comprimido con la aplicación de un peso conocido, durante un tiempo determinado. La capacidad de descender de presión al ser sometido a una fuerza externa depende de la facilidad de salida del humor acuoso en dicho ojo<sup>74</sup>.

El método de la copa de succión se basa en la oclusión de los canales de salida del humor acuoso a través de un instrumento capaz de succionar provocando presión negativa. La presión se eleva por la imposibilidad de evacuar el humor acuoso que se produce<sup>75</sup>. Este método no asume las posibles variaciones de formación de humor acuoso a partir de ciertas presiones intraoculares (pseudofacilidad); por otro lado, no sabemos cómo afecta la copa de succión a la circulación del cuerpo ciliar y ni siquiera si el efecto de succión es capaz de bloquear la totalidad de la salida del humor acuoso.

Con la ayuda de ambos métodos de estudio, se ha podido establecer que la tasa de formación del humor acuoso es similar en los distintos grupos de edad, aunque existe una pequeña regresión con los años ,  $-0.006$  ul/min/año, que es lo mismo que una reducción de un 20% a lo largo de toda la vida<sup>76</sup>. Por otro lado existe una variación diurna en la tasa de formación de humor acuoso. Mientras que por la mañana se forman 3.0 ul/min, por la tarde la tasa ha disminuido a 2.4 ul/min y por la noche se llega al mínimo con un flujo de 1.5 ul/min<sup>77</sup>. Como veremos más adelante, ciertos fármacos pueden reducir la tasa de formación de humor acuoso, pero nunca a límites inferiores de los que se consigue de forma fisiológica con el sueño nocturno. Por



otro lado, los estudios realizados con fluorofotometría también han demostrado que las alteraciones de la presión intraocular no afectan a la formación de humor acuoso excepto en situaciones de tensiones muy elevadas. Estos resultados contrastan con los de otros autores que consideran la pseudofacilidad como un fenómeno de peso en la tasa de formación de humor acuoso<sup>78,79</sup>.

Otros factores que alteran la formación del humor acuoso son la estimulación colinérgica y adrenérgica. Mientras la estimulación en el ganglio ciliar y colinérgica favorece la formación de humor acuoso, la estimulación simpática la disminuye<sup>80</sup>. La presión en la arteria carótida y en la arteria oftálmica también influye en la tasa de formación de humor acuoso así como la hipotensión sistémica<sup>81</sup>. La disminución de la temperatura corporal puede disminuir el flujo de humor acuoso hasta un 50% al descender 7°C. La inflamación en el segmento anterior provoca una disminución en la formación de humor acuoso a través de mecanismos desconocidos que podrían tener relación con la secreción de prostaglandinas. Otras causas clínicas de hipotensión ocular por disminución de la formación de humor acuoso serían todas aquellas que provoquen un desprendimiento del cuerpo ciliar, como puede verse en el desprendimiento de retina o en la

ciclodiálisis.

#### 1.2.2.2.5. Drenaje del humor acuoso.

El humor acuoso formado en la cámara posterior fluye hacia la cámara anterior pasando entre la pupila y el cristalino. Una vez en la cámara anterior, abandona el globo ocular a través de la vía de drenaje compuesta por la malla trabecular, el canal de Schlemm y los canales colectores.

Durante todo el trayecto a través del segmento anterior del ojo, el acuoso pierde oxígeno, aminoácidos y glucosa, y gana  $\text{CO}_2$ , lactato y otras sustancias resultantes del metabolismo en la cámara anterior. La corriente del humor acuoso de la cámara posterior a la cámara anterior viene determinada por los movimientos cefálicos y por la diferencia de temperatura a la que está sometida la córnea. Una vez alcanzada la malla trabecular el humor acuoso sigue un trayecto sinuoso entre los espacios y perforaciones, que, a medida que se acerca al conducto de Schlemm, son cada vez mas estrechos. Esta disminución progresiva del tamaño de las perforaciones de la malla, tiene un efecto de colador, impidiendo el paso de moléculas grandes a

medida que nos acercamos a la pared interna del conducto de Schlemm. Las moléculas quedan atrapadas entre las trabéculas y posteriormente serán fagocitadas por las mismas células trabeculares. Esta capacidad fagocítica<sup>82,83,84</sup>, permite que la malla trabecular elimine gran cantidad de sustancias que la bloquearían. Los hematíes y leucocitos, de tamaño considerable, que en principio no podrían atravesar las perforaciones del trabéculo, llegan hasta el canal de Schlemm debido a su capacidad de doblarse y comprimirse. Aún así, se cree que el lugar de mayor resistencia se encuentra entre la malla trabecular y el endotelio del canal, en el espacio yuxtacanalicular<sup>85</sup>. El paso hacia el interior del canal de Schlemm se produce por dos vías: (1) una vía intercelular por la que se transporta pasivamente una parte del humor acuoso<sup>86</sup>, y (2) una vía intracelular a través de las células endoteliales de la pared interna del canal de Schlemm. Esta vía transcelular es presión-dependiente, y utiliza el fenómeno de la pinocitosis<sup>87,88,89</sup>. En principio se forman unas invaginaciones en la cara trabecular de las células endoteliales de la pared interna del canal de Schlemm. Estas invaginaciones, llenas de humor acuoso, van agrandándose hacia la cara intraluminal, formando una "vacuola gigante" en el interior de la célula endotelial. La vacuola va acercándose hacia la cara intraluminal de la célula y, llegado el momento, se abre y vacía su contenido



en el interior del canal de Schlemm. Hay autores que apoyan la teoría de que las vacuolas gigantes son capaces de transportar todo el humor acuoso que se forma en el cuerpo ciliar sin necesidad de otro sistema de transporte<sup>90</sup>.

Una pequeña proporción de acuoso abandona el ojo a través de un paso posterior, llamado vía uveoescleral<sup>91</sup>. Esta pasa a través de la raíz del iris y la cara anterior del músculo ciliar, entre la fibras musculares hacia el espacio supracoroideo y de ahí, a través de la esclera, abandona el globo ocular. Se conoce poco la cantidad de humor acuoso que utiliza la vía uveoescleral en humanos. En los estudios realizados por Bill y col., se ha observado que en los monos existe un componente considerable de acuoso, que puede llegar a ser del 30%, que utiliza esta vía de drenaje<sup>92</sup>; en cambio, esta proporción disminuye ostensiblemente en gatos<sup>93</sup> y conejos<sup>94</sup>. Los únicos ojos humanos que han podido estudiarse presentaban tumores intraoculares, por lo que la proporción de drenaje uveoescleral obtenida, del 5 a 20%, puede estar alterada por la patología ocular<sup>95</sup>. Lo que sí se conoce acerca de la vía de drenaje uveoescleral, es que es un sistema presión-independiente, a diferencia de la vía clásica trabecular. La cantidad de acuoso que abandona el globo por esta vía no varía con la presión intraocular, siempre que ésta sea mayor de 7 a 10 mm Hg<sup>96,97</sup>. La vía clásica o trabecular es

presión-dependiente<sup>98</sup>; ésto quiere decir que la facilidad de salida trabecular varía según la presión intraocular y la presión epiescleral. En un principio, manteniéndonos a presiones fisiológicas, a medida que la presión intraocular se eleva, aumenta el número de vacuolas gigantes en las células endoteliales del trabéculo y por tanto aumenta la salida del humor acuoso. Pero a partir de cierta presión, la facilidad de salida disminuye aproximadamente entre un 1% a un 2% por cada mm Hg que aumenta la presión intraocular, posiblemente debido a un efecto de compresión sobre el tejido trabecular y el canal de Schlemm<sup>99,100,101,102</sup>, o como hemos comentado con anterioridad, por la posibilidad de una disminución en la formación de vacuolas gigantes. El efecto contrario lo produce el incremento de la presión venosa epiescleral, que cuanto más alta es, más ayuda a mantener la turgencia del canal de Schlemm facilitando la salida de acuoso<sup>103</sup>. Este efecto se ve contrarrestado en cierta manera, porque el aumento de la presión venosa epiescleral provoca por otro lado un aumento de la presión intraocular.

1.2.2.2.6. Factores que alteran el drenaje del humor acuoso.

La resistencia que ofrece la malla trabecular es variable en función de la contracción del músculo ciliar. Como se ha mencionado con anterioridad, las fibras del músculo ciliar se insertan en lo que se denomina el "tendón ciliar", que está formado por el espolón escleral y la parte más posterior de la malla trabecular. Al contraerse el músculo, se estira el tendón ciliar elongando las láminas que conforman la red trabecular. Este fenómeno disminuye la resistencia de salida a través del trabéculo<sup>104</sup>. Por este mecanismo, el uso de drogas colinérgicas, como la pilocarpina, provoca una contracción del músculo ciliar y un aumento de la facilidad de salida del humor acuoso<sup>105</sup>. Otro fenómeno que afecta a la salida de humor acuoso a través de la vía de drenaje, es la profundización de la cámara anterior. El cristalino desplazado hacia el axis, tracciona la zónula y el músculo ciliar, transmitiendo la tensión hacia la malla trabecular<sup>106</sup>. El embarazo y la fase progestágena del ciclo menstrual son períodos en los que existe un aumento de la facilidad de salida del humor acuoso. La hipoosmolaridad plasmática, como la producida por una ingesta importante de agua, aumenta la resistencia a la salida. La malla trabecular presenta terminaciones nerviosas, tanto simpáticas como parasimpáticas<sup>107</sup>, pero todavía no está claro qué función ejercen con respecto a la facilidad de salida del acuoso. Aún así, como veremos más adelante, la

facilidad de salida puede estar alterada por fármacos que actúen sobre estas terminaciones nerviosas. Por último, ciertos estados patológicos pueden alterar el paso a través de la vía de drenaje. En primer lugar, estados inflamatorios como la trabeculitis, donde el edema de la malla trabecular bloquea el paso del humor acuoso a su través. También altera la permeabilidad el depósito de sustancias como fibrina, productos de desecho, coágulos, hematíes degenerados, pigmento, humor vítreo... etc.

### 1.3. La medición de la presión intraocular.

Existen varios métodos para la medición de la presión intraocular. Los métodos directos como la manometría, que son muy exactos, pero invasivos, por lo que sólo se utilizan en la investigación; y los métodos indirectos como la indentación y aplanación, usados en la clínica diaria debido a su inocuidad.

#### 1.3.1. La Manometría.

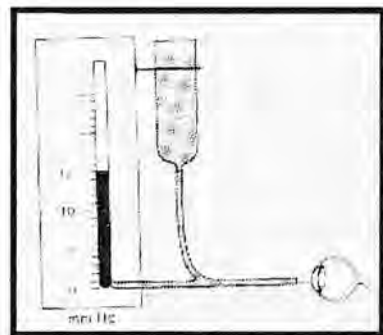
La manometría es el único método que mide realmente

la presión intraocular, la presión real que el acuoso ejerce sobre las cubiertas oculares.

Con la manometría, introducimos una cánula en el interior del globo ocular, concretamente en la cámara anterior, como la presión intraocular es mayor que la presión atmosférica, el humor acuoso tenderá a salir a través de la aguja. La aguja está conectada a un reservorio, y éste se ha de elevar lo suficiente para evitar cualquier pérdida de acuoso a través de la aguja. La altura de una columna de agua conectada al sistema nos dará la presión intraocular. La manometría se utiliza como técnica de laboratorio cuando se quiere realizar mediciones continuas durante un período de tiempo.

### 1.3.2. La tonometría.

La tonometría es un método indirecto para la medición de la presión intraocular, porque no mide exactamente la presión intraocular ( $P_0$ ), sino la "tensión" o resistencia que ofrece la cubierta ocular a una presión dada ( $P_t$ ). Existen distintos tipos de tonometría según utilicen el principio de la indentación o el de la



aplanación.

#### 1.3.2.1. Tonometría por indentación.

La tonometría por indentación se basa en el concepto intuitivo, por el cual, sabemos que un ojo está a mayor presión que otro por la distinta resistencia que ofrece a la fuerza ejercida por los dedos (palpación digital transpalpebral). Cuanta mayor resistencia al hundimiento, mayor es la presión ocular. El tonómetro de indentación mide la presión ocular en relación a la deformación que presenta la cubierta ocular en respuesta a la aplicación de una fuerza dada. Al aplicar el tonómetro sobre el ojo, la cubierta ocular, que no es rígida, se deprime provocando el desplazamiento de cierta cantidad de líquido llamado **volumen de desplazamiento (V)**, que no tiene tiempo suficiente para ser evacuado por los canales fisiológicos de salida, distendiendo la pared ocular y ejerciendo una tensión añadida a la tensión previa a la medición. Esta nueva tensión se denomina  $P_t$ . Si la cubierta ocular fuera perfectamente distensible, por mucha fuerza que nosotros aplicásemos sobre ella, el volumen desplazado no produciría nunca elevación de la tensión, ya que el globo



se iría distendiendo libremente sin presentar resistencia alguna y no cabría diferencia entre  $P_t$  y  $P_0$ . A esta falta de distensibilidad ocular la denominamos **rigidez escleral K**.

En la clínica diaria vemos que en los ojos miopes con baja rigidez escleral, los valores de  $P_t$  que medimos son menores que en un ojo de cubierta más rígida, dándonos la idea falsa de que su tensión ocular es menor. La diferencia entre  $P_t$  y  $P_0$  está entonces relacionada con los valores de  $V$  (volumen desplazado) y  $K$  (rigidez escleral). Estas variables están cuantificadas en la ecuación de Friedenwald<sup>108</sup>, donde:

$$\log P_0 = \log P_t - KV \quad (5)$$

Por otro lado, la rigidez escleral no es constante en un ojo dado, ya que a medida que el globo es sometido a un incremento de volumen, la capacidad de distensión de sus paredes disminuye y, por tanto, la tensión aumenta. Un ojo blando resiste incrementos de volumen mayores que un ojo duro para evidenciar incrementos tensionales similares. En la clínica práctica, las variaciones de  $K$  son mínimas por lo que se considera despreciable. Los valores de  $P_t$  y  $V$  para cada peso del tonómetro y para cada desviación que marca la escala del mismo, vienen dados en tablas que se



han establecido a base de repetidas comprobaciones experimentales y matemáticas, a través de mediciones tonométricas en ojos enucleados conectados a un manómetro electrónico y una microbureta, ensamblados mediante dos cánulas en el interior del ojo por el nervio óptico. Sólo queda conocer K y P<sub>0</sub>. Utilizando la tonometría diferencial de Friedenwald, hallada a partir de dos mediciones en el mismo ojo con dos pesos distintos, tenemos:

$$\log. P_{t1} = \log. P_0 + KV_1$$

$$\log. P_{t2} = \log. P_0 + KV_2$$

o lo que es lo mismo:

$$K = (\log P_{t2} - \log. P_{t1}) / (V_2 - V_1) \quad (6)$$

Una vez conocida K, se aplica a la igualdad de Friedenwald (5) y obtenemos P<sub>0</sub>. A partir de estos cálculos matemáticos, se confeccionaron los nomogramas que permiten extrapolar los valores de la escala, que mide la profundidad de la indentación, a los valores de P<sub>0</sub> correspondientes<sup>109</sup>.

#### 1.3.2.1.1. Tonómetro de Schiotz.

El mayor exponente de tonometría por indentación es el tonómetro de Schiotz. Este consiste en un vástago que se desliza libremente por el interior de un cilindro con una fuerza de rozamiento despreciable. El extremo del cilindro tiene una base que se apoya sobre la córnea, permitiendo la indentación del vástago sobre la misma. Una escala conectada al vástago permite la lectura de la profundidad de indentación. Una vez conocida la profundidad de la indentación, a través de las tablas de conversión obtenemos los valores de  $P_0$ , o lo que es lo mismo, los valores de la tensión ocular.

#### 1.3.2.1.1.1. Causas de error del tonómetro de indentación.

El tonómetro de Shiotz ha dejado de utilizarse en la mayoría de consultas por las múltiples fuentes de error en cierto tipo de pacientes:

a. Rigidez escleral: Al utilizar los nomogramas efectuados por Friedenwald, basados en valores medios poblacionales de rigidez escleral, la desviación de los valores de  $P_0$  será mayor cuanto más se aparten de la normalidad los valores de  $K$  del paciente. A valores altos de  $K$ , las lecturas serán falsamente altas; y a valores

bajos de K, las lecturas serán falsamente bajas. Los valores de la K varían en las ametropías, donde las hipermetropías presentan valores altos de rigidez escleral y las miopías ofrecen la situación contraria. La cirugía del desprendimiento de retina, así como la inyección intraocular de gases expansibles disminuyen la rigidez escleral<sup>110,111,112</sup>. Asimismo, ciertos fármacos como los inhibidores de la colinesterasa y los vasodilatadores disminuyen el valor de K, en cambio los vasoconstrictores lo aumentan<sup>113</sup>.

b. Efecto Moses: La posibilidad de que la córnea se ajuste demasiado al pie o base del tonómetro, puede provocar la insinuación de la córnea en el interior del agujero central por donde se desliza el vástago. Esto impediría el descenso libre del vástago traduciéndose en lecturas falsamente altas. Este fenómeno se presenta en ojos excesivamente blandos.

c. Otros factores: Las irregularidades corneales así como los aumentos de grosor, varían el volumen de líquido desplazado. Por otro lado, los cambios de volumen sanguíneo alteran a su vez el volumen de fluido intraocular<sup>114</sup>.

#### 1.3.2.2. Tonometría por aplanación.

El principio de aplanación, pronunciado por primera vez por Weber en 1868, considera que mediante el aplanamiento de una pequeña parte del ojo, el volumen de desplazamiento es despreciable y la fuerza que actúa desde el exterior es similar a la que se presenta en el interior del globo ocular. Midiendo la fuerza que se aplica externamente se obtiene la presión intraocular. Estas teorías no tuvieron aceptación hasta casi veinte años después, cuando Maklakov presentó el segundo tonómetro de aplanación sin conocer los trabajos previos de Weber. El principio de la aplanación se basa en la ley de Imbert, que postula que la presión es igual a la fuerza ejercida por unidad de superficie. Basándose en este principio, podemos tener tonómetros de aplanación que midan la presión utilizando un área o superficie constante y una fuerza variable como el tonómetro de Goldmann, o por el contrario, pueden utilizar fuerzas constantes sobre áreas variables como el tonómetro de Maklakov.

#### 1.3.2.2.1. Tonómetro de aplanación de fuerza variable.

Goldmannn introduce su tonómetro en 1954<sup>115</sup>. Este tonómetro se basa en que la presión es la fuerza ejercida

por unidad de superficie, con una serie de modificaciones, debido a que el ojo no es una esfera perfecta, no está en condiciones secas y se halla sometido a la tensión superficial de la película lagrimal. Esta tensión superficial se traduce en una fuerza añadida (S), que atrae el tonómetro hacia el globo ocular. Por otro lado la superficie ocular no es perfectamente elástica, por lo tanto la córnea requiere cierta fuerza (B) para ser aplanada independientemente de su presión interna<sup>116</sup>. Por último, la cubierta ocular no es una membrana infinitamente delgada, presenta un espesor concreto que no es homogéneo en todos sus puntos. Estas particularidades se tuvieron en cuenta a la hora de modificar la ley de Imbert:

$$P_t = (W + S - B) / A \quad (7)$$

Las fuerzas ejercidas por la tensión superficial de la lágrima y por la falta de elasticidad de la córnea, son equivalentes en el momento en que el área aplanada tiene un diámetro entre 3 y 3.5 mm. Se escogió un área de aplanación de 7.35 mm<sup>2</sup>, que tiene un diámetro de 3.06 mm. Al ser equivalentes S y B, se anulan mutuamente y podemos considerar válida la ley de Imbert donde la presión es igual a la fuerza por unidad de superficie:

$$P = W / A \quad (8)$$

Si aplicamos la igualdad de Friedenwald (5) a esta nueva teoría,

$$\log. P_t = \log. P_0 + KV$$

donde  $V=0.55879 \text{ mm}^3$  para un área de aplanación de  $7.35 \text{ mm}^2$ ,  
y  $K=0.0215$  :

$$P_0 = \log. P_t - 0.00984$$

por lo que:

$$P_0 = 0.98 \times P_t \quad (9)$$

Podemos pues considerar que bajo estas condiciones,  $P_t$  es igual a  $P_0$ . Es pues el tonómetro de Goldmann el primero que obtiene directamente el valor de la presión ocular  $P_0$ , en virtud de la pequeña área aplanada.

#### 1.3.2.2.1.1. Tonómetro de Goldmann.

El tonómetro de Goldmann consta de dos módulos. El primero consiste en la porción aplanante que está formada

por un cono truncado de plástico transparente. Al impactar el cono sobre el ojo, podemos visualizar el menisco lagrimal a su través. La presencia de dos prismas en el interior del cono desdobra la imagen circular del menisco lagrimal en dos semicírculos. Cuando los dos semicírculos contactan por su cara interna, quiere decir que el cono ha aplanado un área de  $7.35 \text{ mm}^2$ . El segundo módulo del tonómetro consta de una balanza de torsión que aplica la fuerza deseada, en gramos, a la porción aplanante.

#### 1.3.2.2.1.1.1. Causas de error en el tonómetro de Goldmann.

a. El menisco lagrimal: La anchura del menisco no produce variaciones importantes, ya que un menisco infinitamente ancho representaría una sobreestimación de la presión intraocular de 2 mm Hg. Un menisco muy estrecho pero bien teñido, no presentaría errores en la lectura<sup>117118</sup>. En cambio, es más importante una buena tinción lagrimal<sup>119</sup>. Toda la porción del menisco lagrimal no visualizada por falta de tinción, se considera área aplanada. Por lo tanto, se subestima la presión, ya que se interrumpe el tambor que aplica la fuerza, debido a la falsa idea de que ya hemos llegado a un área de aplanación de  $7.35 \text{ mm}^2$ .



b. Espesor corneal: Influye sobre las lecturas tonométricas ya que el aumento de las fibras colágenas en las córneas mas gruesas, se traduce en lecturas falsamente altas. El aumento de grosor corneal debido al edema o bien las córneas extremadamente delgadas, provocan lecturas falsamente bajas<sup>120,121</sup>.

c. Asimetría: La aparición de semicírculos de distintas dimensiones se traduce en lecturas falsamente altas<sup>122</sup>.

d. El astigmatismo: Con astigmatismos mayores de 3 dioptrías, se deben hacer lecturas a 45° o bien tomar dos lecturas a 90° y realizar la media aritmética<sup>123</sup>.

e. Curvatura corneal: Por cada aumento del poder dióptrico corneal de 3 dioptrías, se producen elevaciones tensionales de 1 mm Hg<sup>124</sup>.

f. Contacto prolongado: La apertura voluntaria de la fisura palpebral aumenta la presión intraocular debido al efecto masaje que produce el incremento de volumen orbitario y proptosis<sup>125</sup>. Por otro lado, las tomas repetidas en corto período de tiempo, provocan disminución progresiva de la presión intraocular, sea, por el efecto masaje de la apertura palpebral sostenida, o bien, por el efecto de la

tonometría en sí<sup>126,127,128</sup>.

g. Pulso ocular: El movimiento de vaivén que imprime el pulso corneal sobre los semicírculos puede plantear duda sobre el punto a escoger. Para una buena tonometría se ha de hacer coincidir el contacto de los semicírculos en el punto medio del recorrido provocado por el pulso ocular.

#### 1.3.2.2.1.2. Tonómetros manuales:

Los tonómetros manuales más utilizados, son el tonómetro de Perkins y en segundo lugar el tonómetro de Draeger. Se basan en los mismos principios que el tonómetro de Goldmann, pero pueden transportarse fácilmente ya que no requieren de una lámpara de hendidura. Las mediciones con estos tonómetros han demostrado correlacionarse bien con las lecturas con el tonómetro de Goldmann, a excepción de los ojos con presiones muy altas<sup>129,130</sup>.

#### 1.3.2.2.1.3. Tonómetro de Mackay-Marg.

El tonómetro de Mackay-Marg consta de un vástago o émbolo de 1.5 mm de diámetro montado sobre un muelle rígido que protuye 10 mm. a través de un tubo cilíndrico que lo rodea. El movimiento del vástago se transmite a través de un transductor y queda grabado electrónicamente en forma de gráfica. A medida que el vástago aplanar la superficie corneal, la señal recogida por el transductor se traduce en un aumento de presión en la gráfica. Este aumento es progresivo a medida que la superficie aplanada es mayor. El incremento

recogido en la gráfica como una curva ascendente, representa la  $P_0$  y la fuerza requerida por la córnea para aplanarse (S). En el momento que el área aplanada comprende toda la extensión del vástago (1.5 mm), la presión registrada es la suma de la  $P_0$  y la fuerza requerida por la córnea para su deformación (S). Cuando el área aplanada supera la superficie del vástago, la presión registrada en el transductor desciende ligeramente. La fuerza necesaria para aplanar la córnea está siendo absorbida por el escalón que forma el vástago y la base del cilindro que lo rodea. Por tanto, la presión que medimos en este momento, y que queda expresada en la gráfica por la melladura, es únicamente la  $P_0$ . Si continuamos aplanando la córnea, la señal recogida vuelve a ascender hasta un máximo. Retiramos entonces el tonómetro recogiendo la señal descendente aproximadamente inversa a la tomada previamente. De este

modo, la tensión tonométrica estimada es virtualmente independiente de la rigidez escleral. Moses y col. realizaron un estudio comparativo entre el tonómetro de Goldmann y el tonómetro de Mackay-Marg. Al utilizar este último con anestesia córnea previa, los resultados presentaron una correlación alternante significativa, aunque los valores tonométricos fueron siempre ligeramente superiores a los obtenidos con el tonómetro de Goldmann. Comparando las lecturas del mismo tonómetro de Mackay-Marg con y sin anestesia previa, los valores obtenidos fueron de hasta 2 mm Hg. superiores en los ojos no anestesiados<sup>131</sup>.

Una de las grandes ventajas de este tonómetro es su alta validez en las tonometrías realizadas sobre córneas edematosas, cicatriciales e irregulares<sup>132</sup>

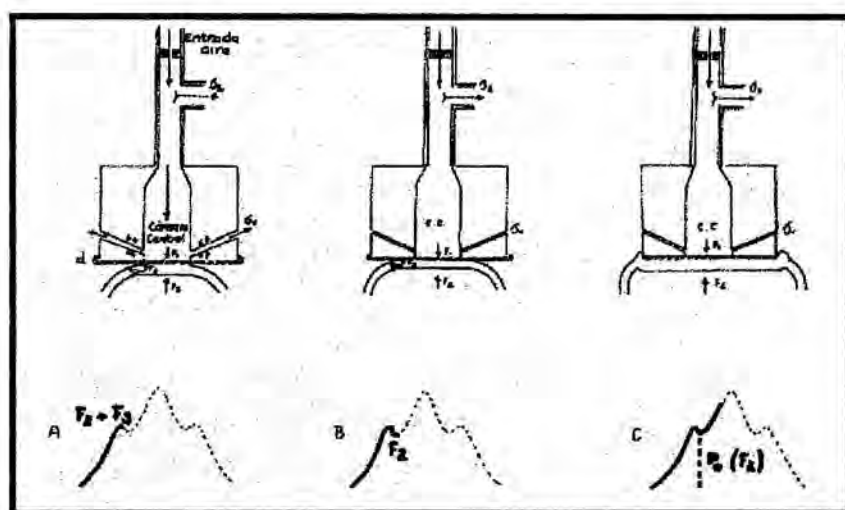
#### 1.3.2.2.1.4. Neumotonómetro.

Diseñado por Durham en 1965<sup>133</sup>, el pneumotonógrafo se basa en los mismos principios que el tonómetro de Mackay-Marg, en el que el dispositivo central mide la presión  $P_0$  desplazando la fuerza requerida en el aplanamiento corneal (S) a otra estructura. Este tonómetro puede aplicarse directamente sobre la córnea, con o sin anestesia, o bien,

directamente sobre la esclerótica. Esto es debido a que este tonómetro es capaz de medir con gran exactitud y sensibilidad, bajo un mínimo efecto de las membranas limitantes. Por otro lado, la presión resultante no está influenciada por la interpretación del operador ya que su lectura es instantánea. El diseño de este tonómetro consta de cuatro unidades: La primera está compuesta por un sensor o unidad receptora, que responde a la presión ocular cuando se aplica al globo. La segunda, consta de un transductor neumato-eléctrico, que traduce la señal neumática recibida por el sensor en señal eléctrica. El tercer componente es un amplificador y transcriptor que procesa la señal eléctrica y la transcribe a una tira de papel en forma de curva para ser interpretada. La cuarta unidad consta de un compresor, proveedor de aire.

El sensor está formado por una unidad neumática o boquilla, extremadamente sensible, sujeta por un anillo en su posición más externa y a un soporte o mango por su extremo. En su interior hay una cámara central de aire. La boquilla tiene un diafragma que la recubre y es parte del sistema que toma contacto con el globo ocular. Este diafragma es intercambiable. La cámara central tiene un orificio de entrada para la corriente de aire que permite un flujo constante hacia el interior de la misma. Presenta dos orificios de salida: el primero que va hacia el

exterior, presenta una válvula que se cierra por el contacto del diafragma con el globo ocular. La segunda salida conecta el aire de la cámara central con el transductor neumático eléctrico, que permite pasar la señal de compresión de aire a una tira de papel a través del amplificador y transcriptor. La respuesta de este aparato es de 10 ciclos por segundo. Las dimensiones y configuración del sensor están diseñadas de tal forma que la fuerza aplicada al diafragma por el aire comprimido en la cámara central es igual a la fuerza aplicada al diafragma por la presión del ojo bajo observación. Cuando



el sensor se deposita sobre el globo ocular, el diafragma inicia el contacto con la cubierta ocular y cierra la válvula de salida al exterior. En el momento en que el área aplanada es similar al diámetro de la cámara central el registro sufre una inflexión. La presión leída en el transcriptor corresponde a la suma de la presión



intraocular y el componente vertical de la tensión circumferencial de la córnea al ser aplanada. Cuando el área de aplanación es superior al diámetro de la cámara central, la superficie del sensor y no la boquilla soporta el componente vertical de la tensión circumferencial de la córnea y la boquilla sólo soporta la presión intraocular. Si continuamos presionando el sensor contra el globo ocular, no se consigue aplanar más superficie sino que se inician fuerzas de indentación, por lo que suben las lecturas de presión. Al retirar el sensor se repite el proceso inverso.

La esterilización es muy sencilla, con gas o incluso introducción en la autoclave. La correlación de las lecturas comparadas con el tonómetro de Goldmann, es muy buena, con una desviación estándar de 3.2 mm Hg. Asimismo, los estudios comparativos con manometría han demostrado gran validez<sup>134,135</sup>. La utilización de este tonómetro en córneas edematosas, en ojos portadores de lentes de contacto y en los períodos postoperatorios de las queratoplastias penetrantes ha demostrado gran validez<sup>136,137</sup>. Debido a la suma rapidez de las lecturas, el neumotonómetro permite tomar la tensión ocular en ambas fases del pulso ocular, sistólica y diastólica, evitando la dificultad que pudieran presentar los pulsos de gran amplitud en la lectura con el tonómetro de Goldmann<sup>138</sup>



#### 1.3.2.2.2. Tonómetro de aplanación de área variable.

Maklakov diseñó su primer tonómetro en 1885, por el cual estimaba la presión intraocular a través de la medición del área aplanada por una fuerza dada. Se basa en el principio de la ley de Imbert donde la presión es la fuerza por unidad de superficie ( $P=W/A$ ), no teniendo en cuenta ni el volumen de líquido desplazado ni la rigidez corneal. Este tonómetro consta de un cilindro metálico vacío, en cuyo interior se desliza libremente un pedazo de plomo que le permite transportar siempre hacia abajo el centro de gravedad del instrumento. Cada uno de los extremos del cilindro se termina en una superficie plana de cristal pulimentado. El aparato se sostiene por un asa y su peso total es de 10 gr. Tras teñir las dos bases pulimentadas con una mezcla de Colargol, glicerina y agua, se aplica sobre la córnea, previamente anestesiada y con el paciente en decúbito supino. Posteriormente al contacto corneal, la porción aplanada húmeda por la película lagrimal, despigmenta la base del cilindro señalando así la porción corneal que ha sido aplanada. Tras realizar una impronta sobre papel húmedo, se mide dicha área con un compás o con una plantilla. El diámetro medio de aplanación con un peso medio de 10 gr., es de 6.1 mm. El aparato puede

disponer de distintas pesas, ya que en un principio se observó que en los ojos hipotónicos la diferencia entre las improntas obtenidas era más acentuada al utilizar pesos menores de 6 gr. En los ojos normales, se daba la misma situación utilizando pesos entre 6 y 12 gr., y en ojos duros se requerían de pesos mayores<sup>139</sup>. Otros tipos de tonómetro de aplanación de área variable son el Aplanómetro, que es similar al tonómetro de Maklakov con base de cerámica, el tonómetro de Halberg, el tonómetro de Barraquer y el Glaucotest<sup>140,141,142</sup>.

#### 1.3.2.2.3. Tonómetro sin contacto ocular.

En 1972, Grolman introduce un nuevo tonómetro que permite tomar la tensión ocular sin entrar en contacto con el globo ocular. Este tonómetro aplanar el ápex corneal a base de un chorro de aire comprimido y, en el momento en que la córnea se aplanar, permite que un haz de luz colimada que incidía sobre la superficie convexa de la córnea y se dispersaba, ahora concentre sus rayos luminosos sobre un receptor. Este receptor presenta una célula fotoeléctrica que permite registrar el momento de mayor intensidad luminosa. Si el chorro de aire continúa presionando la superficie corneal, ésta toma una forma cóncava y

nuevamente los rayos de luz se dispersan, disminuyendo las lecturas del receptor. La cantidad de aire por unidad de tiempo que requiere la córnea para ser aplanada se convierte en la presión intraocular a través de comparaciones realizadas con mediciones a partir del tonómetro de Goldmann<sup>143,144</sup>. Aunque al principio parecía que esta tonometría sin contacto no podía presentar efectos secundarios sobre la córnea, posteriormente se ha observado la aparición de alteraciones corneales ligeras<sup>145</sup>, entrada de aire en la cámara anterior de los pacientes postoperados de queratoplastia penetrante<sup>146</sup>, así como la introducción de aire intracorneal precipitando la aparición brusca de bullas corneales en córneas edematosas, probablemente a través de un epitelio defectuoso<sup>147</sup>. El tonómetro de contacto puede utilizarse a través de lentes sin contacto blandas siempre que su grosor no sobrepase 0.15 mm independientemente del diseño y contenido acuoso<sup>148</sup>

#### 1.4. La presión intraocular anormal.

Como ya se ha mencionado, la presión intraocular es el resultado del equilibrio entre la formación de humor acuoso y su evacuación del globo ocular. Este equilibrio puede romperse y, como consecuencia, el ojo puede disminuir o elevar su presión intraocular. Las alteraciones de la

presión intraocular pueden provocar alteraciones estructurales muy importantes. Por un lado, cuando la presión es demasiado baja, el ojo sufre cambios refractivos, alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoacuosa y edema de la retina, del nervio óptico y de la mácula. Por otro lado, si la presión se eleva, puede provocar parálisis del esfínter del iris, atrofia iridiana, opacidades en el cristalino, y atrofia del nervio óptico. Vemos pues, que el mantenimiento de la presión intraocular dentro de los límites considerados normales es imprescindible para la salud ocular.

#### 1.4.1. Hipotonía ocular.

Consideramos que un ojo está hipotónico cuando su presión intraocular es inferior a 6 mm Hg<sup>149</sup>. El efecto nocivo de la hipotensión se observa, la mayoría de las veces, cuando la presión desciende a valores inferiores a 4 mm Hg. Presiones entre 7 y 10 mmHg, aunque se consideran "anormales" no tienen consecuencias visuales<sup>150</sup>.

La hipotonía puede estar provocada por una disminución en la producción de humor acuoso o bien por un aumento en el flujo de salida. La tasa de drenaje ocular convencional,

a través de la malla trabecular, es presión dependiente. Cuando la presión disminuye, también se frena el flujo de salida de acuoso. Por tanto, la tasa de drenaje trabecular va disminuyendo hasta llegar a un punto en el que la presión intraocular se iguala a la presión episcleral de 9 mm Hg. En el momento en que la presión intraocular se iguala a la presión episcleral, ya no hay presión hidrostática que genere flujo de salida y la malla trabecular deja de ejercer una función de drenaje. Si sólo existiera la vía convencional como vía de drenaje del humor acuoso, la presión intraocular no podría alcanzar niveles inferiores a 9 mm Hg sin existir alteraciones de la presión episcleral. Pero, debido a la vía de drenaje uveoescleral, independiente de la presión, existe un flujo de salida constante e indiferente a la tensión a la que está sometido el globo ocular. Este drenaje uveoscleral es el que permite que el globo pueda experimentar presiones inferiores a 9 mm Hg. La magnitud de la hipotonía dependerá de la tasa de producción de acuoso y de la facilidad de salida extracanalicular. Para que la disminución de la producción de acuoso provoque hipotonía, debe disminuir la tasa de formación a una cantidad menor del 10%<sup>151</sup>.

#### 1.4.1.1. Causas de hipotonía ocular.

Las causas de hipotonía ocular son múltiples. En primer lugar, pueden provocar una hipotonía moderada las iridociclititis<sup>152</sup>, los desprendimientos de retina<sup>153,154,155</sup>, la enfermedad oclusiva vascular<sup>156</sup> y la disminución consensual simpática de la presión intraocular en el ojo adelfo de una cirugía filtrante<sup>157</sup>. Hipotonías más severas pueden estar provocadas por heridas perforantes, cicatrices permeables, ciclodíálisis<sup>158,159</sup>, desprendimientos de retina y del cuerpo ciliar<sup>160</sup>, así como por el uso excesivo de antimetabolitos en la cirugía filtrante<sup>161</sup>. Hay patologías sistémicas que se acompañan de hipotonía, como el estado hiperosmolar, la uremia, el coma diabético y la distrofia miotónica<sup>162,163</sup>.

#### 1.4.1.2. Alteraciones oculares por hipotonía.

El efecto nocivo de la hipotonía depende de la gravedad de la misma. Una disminución moderada de la presión intraocular no suele provocar alteraciones estructurales ni funcionales. Cuando la hipotonía es mayor, se producen alteraciones en la barrera hematoacuosa, con salida de proteínas y aumento de la trasudación de fluido a través de las paredes vasculares<sup>164</sup>. Microscópicamente, se observa un edema generalizado de la úvea, retina y papila, así como acúmulo de líquido en el espacio supraciliar y



supracoroideo<sup>165,166</sup> y edema en la mácula<sup>167,168</sup>. Cuando la hipotonía se asocia a cierto grado de inflamación ocular, aparece fotofobia con engrosamiento de la córnea y pliegues en la membrana de Descemet. La pérdida de la agudeza visual puede ser muy importante, llegando en su grado más extremo a la phthisis bulbi.

#### 1.4.1.3. Tratamiento de la hipotonía.

No existe tratamiento específico de la hipotonía. Por el momento no se conocen fármacos que puedan elevar la presión intraocular. Existen algunas drogas que pueden aumentar la formación del humor acuoso durante períodos cortos, pero se acompañan de efectos colaterales tóxicos<sup>169,170</sup>. Lo único que ha probado ser de alguna utilidad en el tratamiento de la hipotonía, son los agentes parasimpaticomiméticos. Estos provocan un aumento en la producción de humor acuoso<sup>171</sup> y una disminución del drenaje de humor acuoso por la vía uveoescleral<sup>172</sup>, pero sus efectos flogóticos limitan su uso. El tratamiento de la hipotonía debe estar orientado a corregir la causa y el origen de la disminución de la presión intraocular, como la reparación del desprendimiento de retina, la reabsorción del líquido del espacio supracoroideo en el desprendimiento de



coroides, o bien la reaplicación del cuerpo ciliar en la ciclodiálisis. Los casos de hipotonía de causa inflamatoria pueden resolverse con tratamiento cortisónico y las cicatrices filtrantes, así como heridas perforantes, deben repararse quirúrgicamente.

#### 1.4.2. Hipertensión ocular y glaucoma.

Existe cierta polémica sobre la distinción entre hipertensión ocular y glaucoma. Podríamos decir que la hipertensión ocular es un concepto puramente epidemiológico, ya que consideramos que un ojo tiene la presión más alta de lo "normal", cuando excede de una cifra que se definió como límite a partir de estudios epidemiológicos. Por otro lado el concepto de glaucoma es puramente clínico, basado en la lesión característica que sufre el nervio óptico, debido, entre otras causas a la elevación de la presión intraocular. Estas lesiones específicas en el nervio óptico se reflejan en alteraciones campimétricas bien definidas. Es evidente que los términos hipertensión ocular y glaucoma no pueden ser lo mismo, ya que definen conceptos distintos desde puntos de vista diferentes. Creer que la hipertensión ocular es lo mismo que el glaucoma nos puede llevar a tratar en exceso a

cierta población; pero por otro lado, hemos de tener en cuenta que la hipertensión ocular es la causa más importante o por lo menos de mayor peso a la hora de lesionar el nervio óptico y alterar el campo visual en los pacientes glaucomatosos. Por lo tanto, si no la tratamos, corremos el peligro de provocar lesiones neuronales irreversibles. Lo más adecuado sería considerar la hipertensión ocular como una amenaza para la salud del nervio óptico, que debe ser vigilada y tratada<sup>173</sup>. La presión intraocular es una de las causas más importantes de la lesión nerviosa en el glaucoma, pero no la única. En ciertos casos, otros factores que influyen en la lesión glaucomatosa pueden ser los causantes de la misma, no existiendo elevación tensional que explique el defecto campimétrico. Nos encontramos también ante un glaucoma, pero un tipo de glaucoma en el que la presión intraocular no está elevada más allá de los límites considerados "normales", por lo que se le denomina **glaucoma de presión normal** o también **glaucoma de baja tensión**. De todas formas, las presiones intraoculares objetivadas en los pacientes con glaucoma de baja tensión, suelen hallarse en los límites superiores de la normalidad<sup>174,175</sup>. En un principio, se creía que el factor etiológico que suplantaba a la presión intraocular en el glaucoma de baja tensión era el factor vascular<sup>176</sup>. Este factor vascular se caracterizaba por crisis hemodinámicas con hipotensión arterial, baja

presión arterial, baja presión en la arteria oftálmica, anormalidades en el sistema fibrinolítico, hipercoagulabilidad de la sangre, hemorragias en el nervio óptico y diabetes. Estudios comparativos entre el glaucoma de baja tensión y el glaucoma crónico simple realizados con posterioridad, no han encontrado mayor prevalencia de crisis hemodinámicas ni patologías vasculares. Por este motivo, la patogénesis del glaucoma de baja tensión sigue siendo muy controvertida y, mientras algunos autores lo consideran una variante del glaucoma crónico simple, donde existe una mayor vulnerabilidad del nervio óptico a la presión intraocular<sup>177</sup>, otros las consideran entidades completamente distintas con etiologías diferentes<sup>178,179,180</sup>. Hasta la actualidad, no hay pruebas convincentes de que el glaucoma de baja tensión tenga una patogénesis distinta que el glaucoma crónico simple.

#### 1.5. Importancia clínica y epidemiológica del glaucoma.

La importancia clínica del glaucoma se basa en la lesión funcional que ocasiona. Esta lesión funcional, reflejada en un déficit campimétrico bien definido, se relaciona con la presión intraocular. Leydhecker y

Goldmann<sup>181,182</sup> estudiaron la relación entre la presión y el defecto campimétrico. En ambos trabajos se observa que dentro de la población glaucomatosa estudiada, un 33% en el primer estudio y un 66% en el segundo presentan lesiones campimétricas. Al analizar los resultados, Goldmann observa una buena correlación entre la edad de los pacientes con glaucoma sin lesión en campo visual, que forman una recta paralela a la recta formada por los pacientes que presentan glaucoma y alteraciones en el campo visual. Ambas rectas están separadas por una distancia de 10 años. Este paralelismo indica que las alteraciones del campo visual son una consecuencia de la presión intraocular aumentada. Asimismo, Goldmann introduce los conceptos de **nocividad** y de **resistencia**. Considera nocividad la proporción de pacientes efectos de glaucoma que presentan lesiones campimétricas. En los 20.000 casos estudiados por Leydhecker, 1.47% de los ojos presentaba glaucoma y éste tenía una nocividad del 33%, en cambio, en los pacientes estudiados por Goldmann la nocividad era de un 66%. Esta diferencia se debía a que Goldmann realizó el estudio sobre los pacientes que acudían a su clínica y Leydhecker lo realizó sobre población normal. La resistencia se calculó valorando el tiempo que tardaba un glaucoma en lesionar el campo visual, expresado por la distancia horizontal entre las dos rectas. La resistencia del nervio óptico a presentar una lesión traducible en el campo visual era de

11 años como promedio. Los estudios epidemiológicos realizados por Sampaolesi<sup>183</sup> reflejan una menor resistencia, ya que se aprecia una media de 7 años para que los pacientes glaucomatosos presenten alteraciones campimétricas. Otros estudios realizados posteriormente<sup>184</sup> han demostrado por caminos diferentes una alta correlación entre la presión intraocular y los defectos del campo visual.

La prevalencia en la población general de la hipertensión ocular varía con la edad. Si bien la presión mayor de 23 mm Hg se encuentra en un 1.6% de la población mayor de 30 años, el porcentaje se eleva al 10.5% cuando nos limitamos a estudiar la población comprendida entre los 70 y 79 años<sup>185</sup>. De esta población mayor de 30 años, desarrollan lesiones glaucomatosas entre el 3 y el 5% de los casos, comparado con el 0.5% de ojos normotensos que desarrollan glaucoma en un período de tiempo similar<sup>186</sup>. La prevalencia del glaucoma con alteración del campo visual y lesión en el nervio óptico es del 0.5% en la población total, aumentado progresivamente a medida que aumenta la edad de los grupos estudiados. Entre 50 y 55 años la prevalencia es del 0.2%, y en cambio, entre los 70 y 75 años asciende a un 2.0%<sup>187</sup>. También existen diferencias raciales, las más pronunciadas son entre la raza negra y la raza blanca siendo 4.7 veces mayor en los primeros<sup>188</sup>.

Aunque la influencia genética no está del todo entendida, existe con mucha frecuencia una historia familiar positiva en los pacientes afectados de glaucoma simple.

#### 1.6. Clasificación de los distintos tipos de Glaucoma.

Dentro de la clasificación de los glaucomas, podemos separar dos grandes grupos según el estado del ángulo camerular. En primer lugar el glaucoma de ángulo cerrado y en segundo lugar el glaucoma de ángulo abierto. También existen formas mixtas o combinadas donde coexisten las dos formas de glaucoma. Por último hay una cuarta modalidad, que viene representada por todos aquellos casos en los que el ángulo presenta malformaciones congénitas que impiden su buen funcionamiento, el llamado glaucoma congénito o del desarrollo. Dentro de esta clasificación podemos considerar que el glaucoma es primario cuando su causa no es conocida, y secundario cuando la presencia del glaucoma se debe a un origen conocido.



### 1.6.1. Glaucoma de ángulo cerrado.

En el glaucoma de ángulo cerrado la resistencia a la salida del humor acuoso se debe al bloqueo del ángulo cameral por el iris periférico. En estos casos la malla trabecular y el resto de la vía de drenaje suelen ser normales. Este tipo de glaucoma puede ser primario, secundario o del desarrollo. Existen tres mecanismos principales de cierre angular: el bloqueo pupilar, el iris en meseta y el cierre angular por compresión posterior.

#### 1.6.1.1. Glaucoma de ángulo cerrado por bloqueo pupilar.

El Glaucoma de ángulo cerrado por bloqueo pupilar se basa en la presencia de un bloqueo funcional al paso de humor acuoso a través del diafragma constituido por el iris y el cristalino en la zona pupilar. La dificultad que encuentra el acuoso para atravesar este diafragma se traduce en un acúmulo de fluido en la cámara posterior, detrás del iris. El fluido retenido provoca un aumento de presión en la cámara posterior con respecto a la cámara anterior, por lo que el iris sufre un desplazamiento hacia delante. Este movimiento no tiene consecuencias siempre que



el ángulo camerular sea amplio, pero en ciertas ocasiones este ángulo es estrecho y el iris llega a impactarse sobre las estructuras angulares impidiendo la salida del humor acuoso de una forma brusca. En estos casos la elevación tensional es importante y aguda. Para remitir la crisis, se deben igualar nuevamente las presiones de la cámara anterior y de la cámara posterior. De este modo el iris retrocede nuevamente apartándose de las estructuras angulares. Esto se consigue, bien sea porque se abre el bloqueo funcional existente entre el iris y el cristalino con el movimiento del iris, o bien porque se realice una perforación en el iris periférico de forma que, a través de esta iridectomía, se comuniquen la cámara anterior y la cámara posterior y se igualen sus presiones hidrostáticas.

#### 1.6.1.2. Glaucoma de ángulo cerrado por Iris en meseta.

En ciertas ocasiones la aparición de un glaucoma de ángulo cerrado se debe a la configuración anatómica anormal de la raíz del iris. Esta anomalía se basa en que una posición excesivamente anterior del cuerpo ciliar empuja al iris hacia delante dándole una forma de meseta<sup>189</sup>. La disposición del iris periférico permite que en el proceso de dilatación de la pupila, el iris se repliegue hacia la

periferia y debido a su situación excesivamente anterior, estos repliegues iridianos se apoyen sobre el ángulo camerular y sobre la malla trabecular, bloqueando la salida del acuoso de forma aguda.

#### 1.6.1.3. Glaucoma de ángulo cerrado por compresión posterior.

La hipertensión ocular aguda puede estar provocada por un mecanismo de **compresión posterior**, el iris puede apoyarse sobre el trabéculo empujado desde la cámara posterior por otro fenómeno distinto al bloqueo pupilar. Esta compresión posterior puede deberse a la presencia de una masa tumoral<sup>190,191</sup> (quistes de iris y de cuerpo ciliar, tumores intraoculares como el melanoma, o tumores metastásicos), aire o gases expansibles intraoculares, o bien un efecto masa, producido por las mismas estructuras oculares situadas mas allá del iris como un cristalino subluxado, cataratoso o intumesciente, edema del cuerpo ciliar, desprendimiento seroso de coroides, inflamatorio<sup>192</sup> o mecánico por interrupción del drenaje venoso del tracto uveal<sup>193,194,195,196,197</sup>, desprendimiento hemorrágico de coroides; mención aparte merece el temido glaucoma maligno, por

desviación del humor acuoso hacia la cámara vítrea<sup>198</sup>.

#### 1.6.2. Glaucoma de ángulo abierto.

En el glaucoma de ángulo abierto existe una alteración del drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular, el canal de Schlemm o bien más allá del canal, en el sistema venoso de drenaje. Se clasifican en primarios o secundarios según la causa desencadenante.

##### 1.6.2.1. Glaucoma primario de ángulo abierto.

La causa desencadenante en el glaucoma primario de ángulo abierto no se conoce por completo. Estudios histopatológicos han demostrado que la alteración de la malla trabecular es la causa fundamental del aumento de la resistencia a la salida del acuoso. Se considera que la obstrucción en la vía de drenaje se debe a, (a) el estrechamiento progresivo de la luz de los canales colectores<sup>199,200</sup>, (b) el cierre del canal de Schlemm<sup>201,202</sup>, (c) la pérdida de vacuolas gigantes de la pared endotelial del canal de Schlemm<sup>203</sup>, (d) el acúmulo de material

extracelular en la malla trabecular<sup>204, 205, 206, 207</sup>, (e) el engrosamiento y fusión de la trabéculas<sup>208, 209, 210</sup>, (f) la compactación y fusión específica de la malla uveal<sup>211</sup>, (g) el depósito de material en las redes uveales<sup>212</sup>, (h) la hiperplasia celular de la malla trabecular<sup>213</sup>, y por último a (i) la pérdida excesiva de células trabeculares capaz de provocar una descompensación<sup>214</sup>. Lo que se desconoce por completo es la secuencia de sucesos. Si bien se han encontrado cambios histopatológicos concretos, no se sabe cual es el cambio inicial que desencadena el resto. Algunas de estas alteraciones histopatológicas son similares a las modificaciones producidas por el fenómeno de envejecimiento. Este hecho no es de extrañar, ya que el glaucoma primario es una patología epidemiológicamente dependiente de la edad.

La evolución de esta enfermedad es lenta y progresiva, de forma que la presión intraocular va lesionando las fibras del nervio óptico y provoca la pérdida de axones y de tejido glial de soporte. Cuando ya se han perdido suficientes fibras se observa un agrandamiento de la excavación papilar y la desaparición gradual del anillo neuroretiniano. Estos cambios morfológicos en la estructura del nervio óptico se corresponden con pérdidas funcionales que podemos detectar en el campo visual. El defecto característico del campo visual en el glaucoma

crónico de ángulo abierto se debe a la pérdida de haces de fibras nerviosas<sup>215</sup>. Los cambios campimétricos iniciales van precedidos por una pérdida difusa de fibras nerviosas que se traducen en una contracción inespecífica de las isópteras. Posteriormente, si bien pueden haber patrones de afectación variados, lo más frecuente es que aparezcan los típicos defectos paracentrales circunscritos, escalones nasales, defectos arciformes y defectos en sector, que se corresponden a la pérdida de haces de fibras nerviosas y son característicos de la lesión glaucomatosa. A medida que las fibras nerviosas van deteriorándose, estos defectos pasan de ser relativos a absolutos y van invadiendo el campo visual hasta formar un escotoma en anillo. Si el proceso glaucomatoso continúa, el escotoma en anillo se va extendiendo hacia la periferia quedando un islote central como única visión útil. El islote de visión central suele ser el área de visión que se pierde en última instancia.

#### 1.6.2.2. Glaucoma de ángulo abierto secundario.

Los glaucomas de ángulo abierto secundarios son aquellos en los que las estructuras de la cámara anterior pueden observarse a la exploración, si bien esto no implica que el ángulo esté libre de elementos obstructivos. Según

el nivel de la vía de drenaje donde se encuentre la obstrucción, los clasificamos en<sup>216</sup>:

a. Pretrabecular: Donde podemos observar la existencia de una membrana que crece sobre la malla trabecular bloqueando el paso de humor acuoso. En este grupo podemos incluir los glaucomas (a) por crecimiento fibrovascular, como los glaucomas neovasculares, (b) por crecimiento de una membrana endotelial, como el síndrome iridocorneoendotelial, la distrofia polimorfa posterior, y los casos de traumatismo penetrante; (c) los glaucomas por invasión epitelial, (d) por invasión fibrosa, y (e) los glaucomas debidos al crecimiento de membranas inflamatorias, como en los casos de iridociclitis heterocrómica de Fuchs y de queratitis intersticial luética.

b. Trabecular: En este grupo incluimos todos aquellos casos en los que el aumento de resistencia a la salida del humor acuoso se encuentra en el interior de la misma malla trabecular. En primer lugar por depósito de sustancias que "embozan" el trabéculo como (a) hematíes, en los casos de glaucoma hemorrágico y glaucoma por células fantasma, (b) macrófagos, en los casos de glaucoma hemolítico, facolítico y melanolítico; (c) células neoplásicas las encontramos en el glaucoma secundario a tumor maligno, como



el melanoma maligno en anillo, neurofibromatosis, nevus de Ota y xantogranuloma juvenil; (d) partículas de pigmento, en los casos de glaucoma pigmentario, glaucoma "capsular", uveítis y melanoma maligno; (e) proteínas en el glaucoma secundario a uveítis, glaucoma inducido por el cristalino o la alfa quimiotripsina, y (f) el glaucoma trabecular debido a la presencia de humor vítreo o ácido hialurónico en la cámara anterior.

En segundo lugar, el glaucoma trabecular puede deberse a la alteración estructural de la malla trabecular como (a) el edema, provocado por uveítis, escleritis y epiescleritis, así como por quemaduras por álcali; (b) el traumatismo con recesión del ángulo camerular; (c) los cuerpos extraños intraoculares que pueden provocar hemosiderosis y chalcosis, (d) el desarrollo incompleto de las estructuras angulares del síndrome de Axenfeld Rieger y, (e) la alteración de la estructura trabecular producida por el uso de corticoesteriodes.

c. Postrabecular: En este grupo se incluyen todas aquellas afecciones que aumenten la resistencia al flujo del humor acuoso en el sistema venoso de drenaje. Las causas más frecuentes son la fístula carótido-cavernosa, la trombosis de seno cavernoso, los tumores retrobulbares,



el exoftalmos tirotóxico, la obstrucción de vena cava superior, los tumores mediastínicos, el síndrome de Sturge Weber y por último la elevación de presión venosa episcleral familiar.

#### 1.7. El tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

El tratamiento del glaucoma de ángulo abierto se basa en la disminución de la presión intraocular. Las cifras tensionales deben mantenerse bajo ciertos niveles a fin de que el nervio óptico no presente avances en su lesión glaucomatosa. Para ello disponemos de fármacos que manipulan la formación y el drenaje del humor acuoso. Si la manipulación farmacológica no es suficiente para controlar la presión intraocular, existen técnicas quirúrgicas que permiten vías de drenaje alternativas.

##### 1.7.1. Tratamiento médico.

Existen muchos fármacos que alteran la presión intraocular. Los más usados en el tratamiento del glaucoma son las drogas simpaticomiméticas, parasimpaticomiméticas,

los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los agentes osmóticos.

#### 1.7.1.1. Fármacos parasimpaticomiméticos.

Los fármacos parasimpaticomiméticos, también llamados agentes colinérgicos, son un grupo de drogas de uso tópico que basan su acción hipotensora en el aumento de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular. Actúan contrayendo el músculo ciliar, que al estar parcialmente insertado en el espolón escleral y fibras trabeculares, provoca una tracción de las mismas aumentando la facilidad de salida del acuoso<sup>217</sup>. Paralelamente la pupila sufre contracción del músculo esfínter del iris, lo que conlleva miosis. Otros efectos de estas drogas son la vasodilatación del iris y del cuerpo ciliar, la ruptura de la barrera hematoacuosa<sup>218</sup> y la disminución del drenaje de acuoso a través de la vía uveoescleral, debido a que al contraer el músculo ciliar, oblitera los espacios entre los haces musculares<sup>219</sup>. La acción de estas drogas puede ser directa, actuando directamente sobre el músculo, o indirecta, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los fármacos que actúan indirectamente ejercen su acción sobre la acetilcolinesterasa, enzima responsable del catabolismo de la

acetilcolina. Los inhibidores de la acetil colinesterasa más conocidos son la fisostigmina, el ecotiofato y el bromuro de demecario. Son los agentes colinérgicos más potentes, pero también con efectos secundarios más intensos, por lo que su uso es muy restringido.

La pilocarpina es el prototipo de las drogas colinérgicas de acción directa. Se extrae de la planta *Pilocarpus microphyllus* y se utiliza en forma de hidrocioruro, que presenta una buena penetración a través de la barrera lipido-acuosa de la córnea. Actúa en las terminaciones postgangliónicas parasimpaticomiméticas estimulando los receptores muscarínicos localizados en la fibra muscular lisa, contrayendo el esfinter pupilar y el músculo ciliar. Como resultado provoca miosis, espasmo de acomodación y aumento de la salida del humor acuoso a través de la vía trabecular. Se utilizan soluciones del 1 al 4%, o bien sistemas depot como el Ocuser<sup>R</sup> que desprende el principio activo entre 20 y 40 µg la hora. El uso de la pilocarpina está limitado por la aparición de los efectos secundarios, muy molestos para el paciente. En primer lugar la disminución de la agudeza visual por la hemeralopia provocada por la miosis pupilar y la miopización secundaria al espasmo de acomodación. También aparecen durante los primeros días de tratamiento cefaleas frontales atribuidas a la estimulación del músculo ciliar. Otros efectos

secundarios incluyen la sensibilización de los párpados y la conjuntiva, opacidades lenticulares, desprendimiento de retina y quistes de iris<sup>220</sup>. Los efectos secundarios sistémicos son poco frecuentes, pero pueden provocar náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, espasmo bronquial, edema de pulmón y bradicardia. Paradójicamente la pilocarpina puede aumentar la presión intraocular en aquellos glaucomas con un índice muy bajo de filtración trabecular.

#### 1.7.1.2. Fármacos simpaticomiméticos.

El efecto de los fármacos adrenérgicos sobre la presión intraocular depende de los receptores estimulados. Estimulando los receptores adrenérgicos beta-2 situados en las células trabeculares y del canal de Schlemm con epinefrina se consigue un aumento en la facilidad de salida del acuoso<sup>221</sup> y por consiguiente una disminución de la presión intraocular. La epinefrina se administra en forma de hidrocloreuro, bitartrato y borato. Las dos primeras, debido a su bajo pH, producen irritación ocular, por lo que se prefiere el borato de epinefrina que se utiliza a concentraciones de 0.5-1% dos veces al día. Los inconvenientes que presenta el uso de la epinefrina son la

taquicardia, hipertensión arterial, arritmia, cefalea, temblor, nerviosismo y ansiedad, y efectos secundarios oculares como el ardor, el lagrimeo y fotofobia, hiperemia, pigmentación adenocroma, epidermización del punto lagrimal y madarosis. Estos efectos secundarios han restringido de tal forma su uso, que actualmente el fármaco simpaticomimético utilizado en el tratamiento del glaucoma es un derivado de la epinefrina, la dipivalil-epinefrina, que no presenta tantos efectos secundarios como la epinefrina debido a que se transforma en principio activo en el interior del ojo. De esta forma, la dipivalil epinefrina, que tiene una penetración ocular diecisiete veces mayor, puede utilizarse a una concentración diez veces menor que la epinefrina. Durante su paso a través de la córnea, y una vez en el interior del globo ocular, la prodroga dipivalil epinefrina se desprende de dos grupos de ácido piválico quedando la epinefrina activa. Los efectos secundarios intraoculares, como son la maculopatía por epinefrina<sup>222</sup> y la midriasis pueden aparecer tanto con la epinefrina como con el uso de la prodroga, dependiendo de la dosis utilizada<sup>223</sup>.

Otro fármaco simpaticomimético utilizado en el tratamiento del glaucoma es la clonidina. Es una droga alfa-2 selectiva que disminuye la producción del humor acuoso hasta un 21%. Entre sus mecanismos de acción se

barajan, (1) la acción local estimulante de los receptores alfa-2 en los procesos ciliares disminuyendo los niveles de AMPc, efecto similar al que veremos más adelante con el uso de las drogas betabloqueantes; (2) acción vasoconstrictora sobre el cuerpo ciliar disminuyendo la ultrafiltración del acuoso. El uso de la clonidina está limitado por su efecto sistémico y su acción central, que provocan hipotensión sistémica y posible respuesta hipotensora en el ojo contralateral. Para evitar el efecto central se ha sintetizado un derivado de la clonidina con mala penetración a través de la barrera hematoencefálica, la apraclonidina. La apraclonidina está exenta de efectos sistémicos, por lo que solamente presenta los efectos secundarios oculares como son el blanqueamiento de la conjuntiva, la midriasis y el aumento de la apertura interpalpebral. Su efecto hipotensor es intenso, disminuyendo la formación del humor acuoso y por ende la presión intraocular hasta un 34%. Las consecuencias de esta droga sobre la disminución de riego en la retina han limitado el uso de este fármaco a unidosis después de tratamientos que puedan elevar la presión intraocular, como la laserterapia.

#### 1.7.1.3. Fármacos antagonistas del sistema adrenérgico.



Los antagonistas del sistema adrenérgico utilizados en el tratamiento de glaucoma son aquellos que actúan bloqueando los receptores beta adrenérgicos, y concretamente los receptores beta-2 localizados en el epitelio no pigmentario de los procesos ciliares<sup>224</sup>. El bloqueo de estos receptores provoca la disminución de la formación de humor acuoso. El primer betabloqueante que se utilizó fue el maleato de timolol, pero posteriormente, han salido al mercado distintos compuestos como el levobunolol y el carteolol. Todos ellos son bloqueadores de los receptores beta-1 y beta-2. El único fármaco disponible beta-1 selectivo es el betaxolol, que aunque presenta una eficacia ligeramente menor que los demás betabloqueantes, ha demostrado provocar menos efectos secundarios y limitados a la acción beta-1 bloqueante<sup>225</sup>.

El efecto hipotensor de los fármacos betabloqueantes no es duradero debido a dos fenómenos: El escape temprano, donde la efectividad obtenida al iniciar el tratamiento disminuye ligeramente para estabilizarse a las tres o cuatro semanas; y la deriva tardía, donde podemos observar una disminución del efecto hipotensor entre los tres meses a un año de tratamiento. Se cree que este fenómeno de sensibilización se resuelve tras realizar un período de descanso. Los efectos secundarios que cabe esperar del uso de estos fármacos son los efectos locales, que suelen ser

mínimos, como la queratopatía punteada superficial, la anestesia corneal, la disminución de la película lagrimal y en casos aislados reacciones alérgicas y tóxica. Los efectos secundarios de importancia son los debidos a la absorción sistémica del producto. En la práctica se observan muy infrecuentemente, pero cabe mencionar el efecto cardiovascular disminuyendo la frecuencia del pulso y contractilidad cardíaca, el aumento de la contracción del músculo liso bronquial con la aparición de broncoespasmo<sup>226,227</sup> y por último, la aparición de efectos centrales como la depresión. Con mucha menor frecuencia pueden aparecer náuseas y vómitos, diarreas, erupciones cutáneas, así como, exacerbación de la miastenia gravis y el enmascaramiento de una crisis hipoglucémica en un diabético. Como ya hemos mencionado, el betaxolol se presenta como alternativa a la intolerancia sistémica, ya que presenta actividad betabloqueante plasmática leve o nula comparada con el timolol<sup>228,229,230</sup>. Otra alternativa la daría la recientemente sintetizada prodroga del timolol<sup>231</sup>, que libera timolol en el interior del ojo.

#### 1.7.1.4. Fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Los fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica son

derivados de las sulfamidas que inhiben la acción de la enzima anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar y en el riñón. Los compuestos mas utilizados son la acetazolamida y la metazolamida. El mecanismo de acción de estas drogas no está del todo aclarado. Ciertos estudios asumen que su acción se debe a una inhibición del transporte del bicarbonato en el cuerpo ciliar<sup>232, 233</sup>, mientras que otros asumen que el efecto vasoconstrictor sobre el cuerpo ciliar y la acidosis metabólica provocada por estos fármacos son la causa de su efecto hipotensor<sup>234, 235, 236</sup>. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, a dosis completas, provocan una disminución en la formación del humor acuoso del 40%<sup>237</sup>. Los efectos secundarios de estos fármacos son importantes debido a que su acción hipotensora depende de los niveles plasmático que se consigan tras la administración oral o parenteral. Mal estado general, fatiga, depresión y alteraciones gastrointestinales son los síntomas presentados con más frecuencia<sup>238</sup>. La aparición de cálculos renales de calcio se debe a una disminución de la excreción de citrato en el riñón<sup>239</sup> y se produce con mucha más frecuencia en los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica<sup>240</sup>. Debido a que son compuestos derivados de las sulfamidas, pueden presentar alergias cruzadas y discrasias sanguíneas<sup>241</sup>. La aparición de soluciones oftálmicas de inhibidores de la anhidrasa carbónica, permitirá, en un futuro próximo, el uso de estos

compuestos obviando los frecuentemente intolerables efectos sistémicos colaterales.

#### 1.7.1.5. Otros fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma.

Existen ciertos agentes farmacológicos capaces de alterar la estructura citoesquelética de la célula trabecular. Estos cambios en la forma y tamaño celular, pueden disminuir la resistencia a la salida del humor acuoso. Algunos actúan interfiriendo con la agregación de actina para formar microfilamentos alterando la forma celular y consecuentemente disminuyendo la resistencia al flujo de acuoso<sup>242,243,244</sup>. Otros fármacos, como los agentes quelantes del calcio, EDTA, EGTA y otros, alteran las uniones celulares aumentando los espacios intercelulares y por tanto la facilidad de salida<sup>245</sup>. Una acción más sofisticada la presenta el ácido etacrínico, que actúa sobre los grupos sulfidrilo de la membrana celular alterando el volumen y la forma de la célula<sup>246</sup> y sobre la actina y tubulina citoplasmáticas, alterando el citoesqueleto celular<sup>247,248</sup>. El uso de estos fármacos en el ojo humano es por el momento experimental, dado que todavía hay ciertos interrogantes en cuanto a la toxicidad que

puede presentar sobre otras estirpes celulares en el ojo.

En cuanto al aumento del flujo de salida a través de la vía uveoescleral, se están introduciendo en el mercado las prostaglandinas, concretamente el "latanoprost"<sup>R</sup>. De uso tópico y con acción sobre la vía uveoescleral aumentando el flujo de salida, presenta un efecto hipotensor similar al maleato de timolol<sup>249</sup>.

#### 1.7.2. Tratamiento quirúrgico del glaucoma.

El tratamiento quirúrgico en el paciente glaucomatoso se indica cuando la presión intraocular no se encuentra controlada a los niveles considerados adecuados bajo el tratamiento médico máximo tolerado. La palabra "tolerado" es relativa, ya que depende del efecto tóxico en cada paciente, así como de su estilo de vida, edad...etc. La mayoría de pacientes antes de pasar al tratamiento quirúrgico han utilizado los colirios betabloqueantes, selectivos o no selectivos, la pilocarpina, la dipivalil epinefrina y los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

La trabeculoplastia con láser de argón es un tratamiento quirúrgico inicial en ciertos tipos de

glaucoma. Debido a la respuesta variable que presenta, su indicación se limita a los casos en los que se espera buena respuesta terapéutica, como el glaucoma pigmentario, el glaucoma pseudoexfoliativo y el glaucoma simple de ángulo abierto<sup>250</sup>. La respuesta tensional al tratamiento mediante trabeculoplastia disminuye con el tiempo<sup>251</sup>, por lo que son muchos los casos que finalmente requieren cirugía escisional.

#### 1.7.2.1. Cirugía escisional.

Hasta bien entrado el siglo XVIII, el único tratamiento quirúrgico utilizado en pacientes glaucomatosos era la enucleación para eliminar el dolor en los casos de glaucoma absoluto.

Las primeras técnicas quirúrgicas específicas para el glaucoma se remontan a mediados del siglo XVIII y principios del siglo XIX, cuando la relación entre presión intraocular y lesión en el nervio óptico estaba aceptada. Las primeras maniobras dirigidas a la despresurización del ojo fueron la punción limbica o corneal de Guering y, posteriormente, la punción escleral de Mackenzie que permitía la salida de humor vítreo y provocaba la



disminución de presión intraocular. En 1857, von Graefe introduce la iridectomía y, si bien todavía no se distinguía con claridad la diferencia entre glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo abierto, llegó a ser la operación glaucomatosa por excelencia. El esbozo de la primera cirugía filtrante lo realizó Wecker<sup>252</sup> en el año 1882, describiendo la primera fístula al espacio subconjuntival. Esta nueva fístula sufriría múltiples variaciones, como la interposición de iris descrita por Herbert<sup>253</sup> en 1903 y por Holt en 1906. Poco después Lagrange<sup>254</sup> introduciría la idea de una escisión de un bloque de esclerótica para mantener la fístula abierta, principio seguido por Elliot que utilizó un trépano en lugar de tijeras<sup>255</sup>. A principios del siglo XX, se marcaron las diferencias entre la iridectomía periférica indicada en el tratamiento del glaucoma agudo y la recientemente descrita cirugía filtrante indicada en el tratamiento del glaucoma crónico<sup>256</sup>. Paralelamente, Heiñe<sup>257</sup> describe a principios de siglo, la ciclodíálisis, basándose en la hipotensión descrita por Fuchs y Axenfeld en los pacientes que presentaban desprendimiento coroideo<sup>258, 259</sup>. Esta técnica se basa en abrir una vía de salida posterior para el humor acuoso, a través de una desinserción provocada de la raíz del iris; se comunica la cámara anterior con el espacio supracoroideo. La tercera técnica descrita a principios de siglo y concretamente indicada para el tratamiento del

glaucoma congénito, es la goniotomía, ideada por De Vincentiis y popularizada más tardíamente por Barkan<sup>260</sup>

A partir de los años sesenta, se introduce lo que se denomina la microcirugía de los canales de salida del humor acuoso, con la trabeculotomía o internalización del canal de Schlemm<sup>261</sup> y la trabeculectomía de Cairns<sup>262</sup> o filtrante protegida por presentar un colgajo escleral protector. Pronto la trabeculectomía se popularizaría como la técnica antiglaucomatosa por excelencia, no sólo por el hecho de conseguir controlar la presión intraocular en un porcentaje elevado de los pacientes, sino también por presentar menos efectos secundarios.

#### 1.7.2.1.1. La trabeculectomía.

La trabeculectomía es una técnica quirúrgica basada en la formación de una fistula que permite el paso directo del humor acuoso de la cámara anterior al espacio subconjuntival. El acuoso se acumulado en las capas externas del globo ocular forma una ampolla filtrante. Para ello se realiza una disección conjuntival con base en limbo o en fornix y posteriormente se talla un colgajo escleral de dos tercios a la mitad de espesor escleral con su base

en el limbo. La base de este colgajo tallado se encuentra sobre el limbo quirúrgico, que se corresponde con el trabéculo y canal de Schlemm. Llegado este momento, se recorta un bloque rectangular paralelo al limbo que contenga trabéculo y córnea. Seguidamente se realiza una iridectomía de base ancha para impedir la incarceration del iris en el orificio rectangular que acabamos de realizar y reponemos el colgajo escleral de forma que al suturarlo de nuevo a su base quede lo suficientemente suelto como para que el acuoso pueda salir. Para terminar, se sutura la conjuntiva disecada en su posición original. Al final de la intervención podemos observar como el humor acuoso puede evacuarse por la fístula y forma una ampolla en el espacio subconjuntival. La filtración obtenida por la fístula dependerá del grosor del colgajo escleral y de la tensión de la sutura en el colgajo escleral. Cuanto más fino es el colgajo esclera, más filtración<sup>263,264,265</sup>; y cuanto mas flojo se encuentre el colgajo escleral, más fácil le es al humor acuoso atravesar la nueva vía fistulosa<sup>266</sup>.

El mecanismo por el cual el acuoso se evacúa de la ampolla subconjuntival es múltiple y depende del tipo de ampolla que se haya formado. Generalmente, la ampolla funcionante consiste en un delicado entrelazado de tejido conectivo, muy edematoso, con microquistes o espacios llenos de acuoso<sup>267</sup>. Según su apariencia clínica, las

ampollas filtrantes pueden ser de dos tipos<sup>268</sup>: Las ampollas poliquísticas con muchos espacios claros separados por septos y avascularizadas; y las ampollas succulentas, más aplanadas y opacas, también avascularizadas, que se elevan ligeramente al dar masaje al globo ocular. El desarrollo de uno u otro tipo de ampolla parece depender de la cantidad de acuoso en contacto con el colágeno subconjuntival y epiescleral<sup>269</sup>. Existen tres vías de salida del acuoso de la ampolla filtrante. En primer lugar la ruta transconjuntival. Para poder presentar fugas transconjuntivales de humor acuoso, estas ampollas presentan colágeno muy degenerado y mucho mas permeable. Para ello parece que el tejido ha estado en contacto con gran cantidad de acuoso que ha provocado su transformación alterando el epitelio y la membrana basal de la conjuntiva. Otra ruta de salida del acuoso de las ampollas filtrantes es la vía a través de zonas de degeneración perivascular. Esta situación se presenta cuando el acuoso altera el colágeno que rodea los vasos, especialmente los capilares. La presencia de una tercera vía a través de recanalizaciones es mas dudosa. Se basa en la formación de canales de drenaje a partir de endotelio capilar y endotelio trabecular. Estos nuevos canales son muy irregulares pero permeables al acuoso y explicarían los casos en los que la presión intraocular descendería sustancialmente en ausencia de ampolla clínicamente

visible.

#### 1.7.2.1.2. La cicatrización en la cirugía filtrante: El glaucoma refractario.

El éxito de la trabeculectomía está supeditado a la permeabilidad de la fístula, que a su vez depende del control de los fenómenos de cicatrización. Al contrario que en la mayoría de las técnicas quirúrgicas, los mecanismos reparadores de la herida son los mayores enemigos de la cirugía filtrante. Estos se inician en el momento que se provoca la primera agresión quirúrgica y se suceden hasta que la herida ha sido cicatrizada por completo.

Cuando se lesiona cualquier tejido, se incide sobre vasos sanguíneos poniendo en contacto a las plaquetas con el colágeno, detonando la cascada del complemento y los mecanismos de coagulación extrínsecos e intrínsecos que provocarán la formación de un coágulo. La cascada del complemento proporciona las señales necesarias a través de sustancias quimiotácticas que permiten la amplificación de la señal atrayendo células inflamatorias a la herida. Los vasos sanguíneos se trombosan y las vénulas se dilatan. Las



plaquetas se adhieren a la pared endotelial y los leucocitos emigran hacia el lugar de la herida. En pocas horas, los bordes de la herida están infiltrados con granulocitos y macrófagos. A los pocos días aparecen fibroblastos en la herida. Su origen no está clarificado todavía, pero parecen provenir del tejido conectivo perivascular y de los queratocitos de la córnea en la zona de la herida. Los fibroblastos sintetizan el colágeno que cerrará la herida. Todos los procesos de reparación consumen mucha energía, por lo que la neovascularización con aporte del oxígeno necesario es un fenómeno paralelo absolutamente necesario. Así pues en el tercer y cuarto día, podemos observar una nueva vascularización que cruza los bordes de la herida. Dentro de todo el proceso de la cicatrización, los macrófagos parece que actúan como células directoras capaces de eliminar los detritus originados en la herida y de secretar sustancias quimiotácticas que no sólo atraen a otros macrófagos, sino que pueden estimular la replicación de los fibroblastos y la neovascularización. Estas sustancias o factores derivados de los macrófagos, se ha visto que provocan la formación de fibroblastos a partir de queratocitos y a su vez estimulan la formación de colágeno por los mismos<sup>270</sup>.

La base del éxito de la cirugía filtrante fistulizante se basa en el control de estos fenómenos de reparación. Si



bien conviene que las heridas externas de la cirugía cicatricen para mantener el sistema aislado del exterior y protegido de la infección, por otro lado es indispensable que las heridas internas que componen la fístula se mantengan permeables. A fin de minimizar el proceso de reparación, se restringe al máximo el trauma quirúrgico, se limita el uso del cauterio y de la diatermia a los puntos sangrantes para evitar la hemorragia y se controla la inflamación con el uso de atropina y esteroides durante el período postoperatorio.

Los mecanismos por los cuales una trabeculectomía puede fracasar son los siguientes:

a. La obstrucción del orificio escleral de la trabeculectomía por incarceration de estructuras intraoculares como el iris o el cuerpo ciliar, o por la formación de membranas intraoculares que bloquean la salida del acuoso.

b. El cierre excesivamente hermético del colgajo escleral que impide el paso del acuoso a su través. Generalmente se debe a unas suturas excesivamente tensas entre el colgajo y el lecho escleral.

c. La formación de lo que se denomina ampolla

quística, o ampolla encapsulada. En estas situaciones, las paredes de la ampolla conjuntival se han engrosado e impermeabilizado, y si bien el acuoso puede acceder al espacio subconjuntival por una fístula permeable, una ampolla excesivamente gruesa no permite su difusión transconjuntival y el paso del acuoso hacia los vasos sanguíneos.

d. La formación de una membrana epiescleral puede provocar la cicatrización de toda la ampolla con su desaparición y la adherencia del colgajo escleral a su lecho. En estas situaciones, lo que sucede es que los mecanismos de reparación continúan hasta que se cierra por completo el trayecto fistuloso.

No todos los pacientes ni todos los tipos de glaucoma responden igual a la cirugía. Existen diferencias sustanciales en la cicatrización dependiendo de la población y la patología ocular subyacente. En primer lugar, la trabeculectomía se mantiene permeable por más tiempo en la población de edad avanzada al presentar estos pacientes un fenómeno de reparación menos activo<sup>271, 272, 273</sup>. La raza también es un factor a tener en cuenta. La raza negra presenta un peor pronóstico que la raza blanca, sugiriendo un comportamiento cicatricial muy distinto<sup>274, 275, 276</sup>. Por último, las condiciones del globo ocular también marcan una

diferencia sustancial. Los pacientes que presentan peor pronóstico son aquellos que presentan glaucomas secundarios, como el glaucoma neovascular, donde la fístula tiene una vida muy corta y la ampolla se cicatriza en períodos postoperatorios tempranos<sup>277,278</sup>. Los glaucomas inflamatorios, tanto con uveitis primaria<sup>279,280</sup>, como aquellos resultantes de trauma quirúrgico<sup>281</sup> presentan peor respuesta al tratamiento quirúrgico debido a la facilidad con que las células inflamatorias pueden activar los fenómenos de cicatrización. Otro estado ocular que presenta mala respuesta al tratamiento fistulizante es la afaquia<sup>282</sup>; sea por la posible encarceración del humor vítreo en la fístula, o por la mayor cicatrización que se presenta en los ojos a los que se les ha practicado cirugía ocular previa. Asimismo, también se espera peor resultado quirúrgico en los ojos intervenidos previamente de trabeculectomía y que han fracasado por excesiva cicatrización. A todo este grupo de glaucomas y estados oculares en los que se espera un fracaso de la cirugía clásica o trabeculectomía, los englobamos en lo que se denomina "glaucoma refractario".

#### 1.7.2.2. Opciones terapéuticas del glaucoma refractario.

El tratamiento quirúrgico en estos casos denominados glaucomas refractarios por su limitada respuesta a la cirugía fistulizante clásica, se basa en la utilización de técnicas quirúrgicas, que a través de sustancias químicas o por métodos mecánicos, modulen y controlen la cicatrización de la fístula.

#### 1.7.2.2.1. Los moduladores químicos de la cicatrización.

##### 1.7.2.2.1.1. El uso de los agentes antiinflamatorios como moduladores de la cicatrización.

En 1951, poco después del éxito inicial del uso de esteroides para el tratamiento de las enfermedades del segmento anterior del ojo, Cooke propuso su acción en la cicatrización. Desde entonces, los corticoesteroides han sido los fármacos más utilizados en la cirugía fistulizante del glaucoma debido a su acción antiinflamatoria y anticicatrizante. Cuando se utilizan esteroides en este tipo de cirugía se obtienen ampollas mas finas y con mayor filtración<sup>283</sup>. Por este motivo, hay autores que han apoyado el uso de esteroides depot preoperatorios, como la triamcinolona, e incluso postoperatoriamente, para

conseguir fístulas mas eficaces en los casos de glaucoma refractario<sup>284,285</sup>. La acción moduladora de la cicatrización que presentan los corticoesteroides se basa en su acción inhibidora sobre los fenómenos tempranos del proceso inflamatorio y en los sucesos posteriores de proliferación vascular, formación de tejido de granulación, proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno. Paralelamente, se han observado propiedades líticas sobre el colágeno y los fibroblastos de la conjuntiva cuando se utilizan a grandes dosis. Su acción se lleva a cabo a través de la capacidad que tienen de dirigir el código genético en la cromatina de ciertas células codificando la biosíntesis de ciertas proteínas reguladoras<sup>286,287</sup>.

#### 1.7.2.2.1.2. El uso de drogas antineoplásicas en la cirugía del glaucoma.

Son muchas las drogas antineoplásicas que se han estudiado a la hora de interrumpir o modular la cicatrización en la cirugía del glaucoma. Unas con más éxito que otras, todas ellas actúan interfiriendo con la producción de ADN, ARN y proteínas de las células en división. Estas drogas pueden clasificarse en antimetabolitos, agentes alquilantes y alcaloides

naturales.

Los **antimetabolitos** actúan inhibiendo la proliferación y migración de los fibroblastos en la herida. También inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos o proceso angiogénico. Actúan alterando ciertas fases del ciclo celular. Siendo análogos estructurales de ciertas moléculas activas como son las purinas, pirimidinas y ácido fólico, interfieren en la síntesis del ADN y el ARN<sup>288</sup>. Las Fluoropirimidinas, y concretamente el 5-Fluorouracilo (5-FU), tienen un potente efecto antiproliferativo interrumpiendo la fase S de síntesis del ADN en el ciclo celular. Al penetrar en la célula, el 5-FU se transforma en el nucleótido fluorouridina monofosfato (FUMP), que a su vez se transforma en dos nucleótidos activos: la fluorouridina trifosfato (FUTP), que se incorpora en el RNA inhibiendo su función, y en el 5-fluoro-2'-deoxy-beta-uridin monofosfato (5-FDUMP). Este último se une a la timidilato sintetasa e inhibe la eventual formación de deoxitimidin trifosfato (dTTP), uno de los precursores del DNA<sup>289, 290</sup>

El uso del 5-FU como tratamiento coadyuvante en la cirugía filtrante del glaucoma refractario ha demostrado ser útil mejorando la efectividad de la fístula al retrasar los fenómenos de cicatrización<sup>291, 292</sup>. El fluorouracilo es



mucho más letal sobre las células en replicación logarítmica<sup>293</sup>; por ello su toxicidad irá dirigida tanto al proceso de cicatrización, con una proliferación muy activa, como a los epitelios de alta replicación como el epitelio conjuntival y sobre todo corneal, donde la acción terapéutica nos va a presentar efectos indeseados. Dada la frecuencia de estos efectos colaterales, como son la aparición de úlceras corneales con suma frecuencia, el uso del fluorouracilo se restringe a la cirugía de glaucoma de mal pronóstico, el glaucoma refractario. El 5-Fluorouracilo se empezó utilizando a dosis de 1ml. via subconjuntival a concentraciones de 5 mg/ml en inyecciones bajo la conjuntiva bulbar y en el fórnix a 180° de la trabeculectomía<sup>294</sup>. Posteriormente se vio que el efecto anticicatrizante era más efectivo si se administraba más cerca de la fístula que se deseaba manipular, por lo tanto las inyecciones se han ido acercando a la herida quirúrgica y actualmente se tiende a dar posterior a la fístula o en el cuadrante contiguo. La concentración también ha ido cambiando con el tiempo; si bien al principio se administraba más volumen y menos concentrado la tendencia a sido concentrar más el 5-FU de forma que se tenga que inyectar menos volumen. Actualmente se tiende a administrar un volumen de 0.1cc a la concentración de 50mg/ml. La frecuencia de las dosis administradas depende de la tolerancia del paciente, ya que la posología de

entrada es una inyección diaria durante 10 a 15 días. La administración tópica peroperatoria con impregnación de todos los tejidos implicados en el funcionamiento de la fístula durante un tiempo ha dado muy buenos resultados y ha disminuido la frecuencia de efectos secundarios, por lo que es una terapia muy utilizada en la actualidad ante glaucomas de pronóstico quirúrgico incierto.

La citarabina, es otro antimetabolito que actúa inhibiendo la polimerasa- $\alpha$ . Su potencia antiproliferativa sobre los fibroblastos conjuntivales es 20 veces mayor que la del 5-fluorouracilo, pero su toxicidad corneal es 40 veces mayor<sup>295</sup>, por lo que su relación efectividad anticicatrizante/toxicidad corneal no es tan apropiado como el del fluorouracilo.

Los **agentes alquilantes** actúan inactivando ácidos nucleicos y proteínas. No son fase-específicos como los antimetabolitos, y actúan durante todo el ciclo celular. Algunos se utilizan como coadyuvantes en la cirugía del glaucoma, ya que tienen actividad sobre las heridas retardando la cicatrización dérmica. También presentan propiedades anticicatrizantes como la disminución de la proliferación fibroblástica. Actúan durante todo el ciclo celular provocando un enlentecimiento generalizado del metabolismo celular. Se clasifican en mostazas nitrogenadas

y nitrosureas. Por el momento ninguna de ellas es utilizada como coadyuvante de la cirugía filtrante del glaucoma.

El tercer grupo está formado por los **alcaloides naturales**. Estos comprenden los alcaloides de la vinca y los agentes antibióticos. Los alcaloides de la vinca no pueden usarse en los pacientes con glaucoma porque presentan neurotoxicidad, alterando el transporte axonal y empeorando el estado del nervio óptico<sup>296,297</sup>. Algunos agentes antibióticos han sido usados como retardantes de la cicatrización en la cirugía fistulizante del glaucoma. Entre ellos se encuentran la doxorubicina, la daunorubicina y la bleomicina<sup>298</sup>. Estos antibióticos actúan inhibiendo la síntesis de RNA disminuyendo la formación de colágeno por el fibroblasto. Por otro lado, también se acoplan al DNA y ciertas porciones de la membrana celular de los fibroblastos provocando la formación de radicales libres y quelando metales necesarios para el metabolismo celular<sup>299</sup>. El uso de estas drogas como anticicatrizantes se ha visto desplazado por la aparición de la mitomicina, otro antibiótico de gran potencia que presenta menos efectos secundarios. La mitomicina-C es un agente antibiótico aislado del *Streptomyces-caespitosus* en 1958 por Wakaki. Es un potente inhibidor de la proliferación de los fibroblastos oculares, ya que inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Su acción es más intensa al final de la

conjuntiva y Tenon de muchas de las ampollas de filtración en las que se ha utilizado esta droga.

#### 1.7.2.2.2. El tratamiento quirúrgico del glaucoma con implantes de drenaje.

Una de las opciones quirúrgicas para controlar la presión intraocular en los pacientes glaucomatosos difíciles de controlar, que se ha barajado desde principios de siglo, es la interposición de diversos materiales en la fístula quirúrgica. Estos implantes, evitarían el cierre de la fístula manteniéndola permeable durante más tiempo. El primer material que se utilizó a este fin, fue el pelo de caballo. Rollet y Moreau, habían utilizado crin de caballo introducido en la cámara anterior a través de una doble paracentesis para drenar el hipopion en el tratamiento de las úlceras corneales ya en el año 1906<sup>307</sup>, y esta idea también se aplicó a los pacientes con glaucoma absoluto, para drenar humor acuoso<sup>308</sup>. Por causas obvias, este sistema no dio los resultados esperados, y posteriormente, en 1912, Zorab propuso una idea nueva, introduciendo un hilo de seda también a través de una doble paracentesis, pero con ambos extremos del hilo dispuestos en el espacio subconjuntival<sup>309</sup>. Un año después, simplificó

la técnica colocando el hilo de seda a través de un orificio límbico que comunicaba con la cámara anterior protegiendo el extremo extraocular de la seda con un colgajo conjuntival. A esta técnica la denominó "acuoplastia"<sup>310</sup>, y consiguió controlar la presión en casi tres cuartas partes de los casos tratados. La complicación más frecuente de esta técnica era la movilización del hilo, que, en ciertos casos no quedaba retenido en el lugar que se había dispuesto. Con toda su simplicidad, el hilo de seda de Zorab fue utilizado por otros autores con resultados similares<sup>311, 312, 313, 314</sup>.

Años más tarde se introdujeron materiales más inertes como el oro. La técnica de implantación era muy similar a la de la acuoplastia. Weekers<sup>315</sup> introducía la pieza de oro a través de la esclerótica a siete milímetros del limbo, por lo que la fístula comunicaba con la cámara vítrea. Stefansson<sup>316</sup>, en el año 1925, utilizó una pieza de oro tallada en forma de "T", que introducía en la cámara anterior en la posición de las doce horas. La "T" permanecía en su lugar por más tiempo, y permitía drenar el humor acuoso hacia el espacio subconjuntival. Los resultados de su primera serie de 32 pacientes fueron excelentes con un 80% de éxitos, pero la extrusión de la pieza de oro a través de la conjuntiva era su principal problema. Otros materiales utilizados con el mismo fin



fueron el platino, en forma de cable de platino-iridio<sup>317</sup> o en alambre de platino<sup>318</sup>. Se introducían en el interior del ojo a través de una ciclodíálisis o directamente en la cámara anterior respectivamente. El uso de placas de magnesio fué descartado ya que se oxidaban y se reabsorbían en el plazo de dos semanas<sup>319</sup>. Otros materiales fueron el tantalio en forma de placas o tubos que se colocaban en las hendiduras de las ciclodíálisis o en trepanaciones de la cámara anterior<sup>320, 321, 322</sup>, piezas de acero inoxidable<sup>323</sup>, e incluso cristal<sup>324</sup>. El cartílago también fue escogido como material útil a la hora de mantener una fístula abierta<sup>325</sup>, así como el trasplante transescleral de canalículo lagrimal autólogo<sup>326</sup>. Estos últimos fracasaban por la obstrucción del extremo subconjuntival del canalículo implantado. Otro material orgánico utilizado para mantener la herida abierta fue el catgut<sup>327</sup>.

En los años cincuenta, con la revolucionaria introducción del plástico, aparecieron múltiples implantes de distintas formas y materiales diseñados para evitar la cicatrización y cierre de la fístula filtrante. Los primeros implantes plásticos se diferenciaban en la forma y en la aleación. En el año 1952, Losche<sup>328</sup> utilizó una placa de Supramid a través de una ciclodíálisis. Dos años después, Qadeer<sup>329</sup> utilizó placas acrílicas. Otros materiales fueron la gelatina reabsorbible o "Gelfilm", que



en principio parecía prometedor<sup>330</sup>, pero que posteriormente demostró que la reacción inflamatoria que provocaba su lenta reabsorción estimulaba una cicatrización que hacía imposible mantener la herida abierta<sup>331, 332</sup>. El polietileno<sup>333</sup> en forma de tubo que se podía introducir en el espacio supracoroideo, o incluso polivinilo<sup>334</sup>. Con el paso del tiempo, han sido los plásticos y mas concretamente la silicona<sup>335, 336</sup>, los materiales que han demostrado ser más útiles a la hora de introducir un drenaje en la cámara anterior. Las características que hacen de la silicona un material ideal para el diseño de un dispositivo de drenaje ocular son, (1) su baja adhesividad, que permite que los detritus orgánicos resbalen y no queden adheridos al implante, por lo que se mantiene limpio y libre, (2) su resistencia al ataque enzimático, por lo que es inerte a la acción lítica de los fluidos orgánicos, (3) su estabilidad al calor, que le permite la esterilización al autoclave, (4) su flexibilidad, que la hace manejable a la hora de adaptarla a la anatomía ocular, y (5) su mínima alergenidad.

Una vez encontrado el material que parecía ideal para la manufactura de dispositivos que pudiesen actuar como implantes de drenaje, el problema era el diseño. La complicación más frecuente en todos los implantes que se querían introducir parcialmente en el globo ocular era su

movilidad. Se requería de un diseño que permitiese fijar el implante sin que se produjesen movilizaciones tanto hacia el interior del ojo como hacia su exterior. Se propusieron múltiples implantes que se diferenciaban en la forma. Estos diseños podían ser sólidos o tubulares. Entre los primeros encontramos placas de silicona que se disponían debajo del colgajo escleral de la trabeculectomía a fin de evitar la fibrosis que obstruía la salida de acuoso<sup>337, 338</sup>, o bien piezas rígidas constituidas por un cordoncillo acrílico como el dispositivo de Mendez<sup>339</sup>. Entre los dispositivos tubulares, encontramos los tubos acrílicos y de silicona que además de evitar el cierre del orificio de salida del acuoso, actuaban como conductores del acuoso que se pretendía evacuar de la cámara anterior<sup>340, 341</sup> (La Rocca). La función de estos tubos era de trasladar la ampolla a un lugar menos vulnerable que el espacio perilímbico; se trasladaba al ecuador o más allá. Esta recolocación, permitía evitar las influencias adversas que el tejido perilímbico ejercía sobre la ampolla de filtración, como la vulnerabilidad al mínimo trauma, infección o fibrosis excesiva<sup>342</sup>. Aún así, incluso llevando la ampolla al ecuador del globo ocular, los resultados funcionales de estos tubos no parecían ser los esperados. El extremo subconjuntival del implante tubular parecía obstruirse<sup>343, 344</sup>.

En el intento de evitar una excesiva fibrosis del

extremo externo del tubo implantado, Molteno introduce una variante en el diseño de los implantes huecos. En su primer diseño en 1969<sup>345</sup>, añade una placa acrílica al extremo externo o subconjuntival del tubo de drenaje. Si bien la introducción del tubo mantiene la fístula patente, la delgada placa acrílica unida al extremo externo del tubo y dispuesta entre la conjuntiva y la epiesclera evita la obstrucción del extremo del tubo porque impide la disminución del tamaño de la ampolla más allá del tamaño de la placa acrílica. Estos primeros implantes fueron confeccionados con un material denominado "Stellon" mezclado con un catalizador. Este material requería hervirse repetidamente para eliminar cualquier resto de monómero acrílico y catalizador ya que éstos componentes provocaban grave irritación de la conjuntiva con la consecuente necrosis y extrusión del implante. El material utilizado en la manufactura de la placa fue variando, y del Stellon se cambió al "Transpex" polimetil metacrilato. Las dimensiones de la placa eran de 13 mm. de diámetro y el tubo de goma de silicona ofrecía un diámetro externo de 0.63 mm. y un diámetro interno de 0.30 mm. Así mismo, la disposición de la placa también se modificó a la vista de la frecuencia de extrusiones observada en los primeros resultados clínicos<sup>346</sup>. Los resultados obtenidos con este nuevo implante en los casos de glaucoma secundario a uveítis<sup>347</sup> y en los casos de glaucoma neovascular<sup>348,349</sup> fueron

esperanzadores, por lo que otros diseños de dispositivos de drenaje adaptaron placas y superficies acrílicas o de silicona a los extremos externos del tubo a fin de mejorar los resultados a largo plazo. En 1982, Schocket<sup>350</sup> introduce el ACTSEB (Anterior Chamber Tube Shunt to an Encircling Band) siguiendo los principios postulados por Molteno. Paralelamente, Joseph y Hitchings diseñan un implante con las mismas características al que adaptan un sistema valvulado que consta de una hendidura en el extremo extraocular del tubo que se abre cuando la presión en el interior del tubo es superior a una presión escogida<sup>351</sup>. Así mismo Krupin también adapta una placa de silicona al extremo subconjuntival de su implante valvulado<sup>352</sup>. En la actualidad disponemos de multitud de diseños de implantes hipotensores. Su característica común es la presencia de un tubo que permita evacuar el humor acuoso al exterior del globo ocular. El extremo extraocular del tubo, situado en el espacio subconjuntival, puede ser valvulado o no, y puede llevar una placa acrílica de silicona o no. La imposibilidad de poder comparar los resultados de los múltiples estudios realizados por diversos autores, se debe a la distinta población tratada, imposible de homogeneizar debido a los distintos tipos de glaucoma a los diferentes estadios en los que se encontraba el paciente antes de someterse a la cirugía. Por otro lado, los parámetros de éxito o fracaso en la cirugía son diferentes para cada

estudio. Por este motivo, nos es difícil saber qué implante es el adecuado. Lo que parece muy claro es que el material más adecuado es la silicona, pero cómo debe ser el diseño sigue siendo, hasta cierto punto, una incógnita. En este estudio se pretende valorar las diferencias entre los tres diseños básicos de implante de drenaje existentes hasta el momento. Se pretende valorar las diferencias de comportamiento entre el implante compuesto por un tubo simple de silicona, y el implante de drenaje formado por un tubo de silicona adaptado a una placa acrílica en su extremo extraocular subconjuntival. Por último, también se intenta valorar las diferencias que puede imprimir la existencia de un sistema valvulado en el implante de drenaje.

## II/ HIPOTESIS DE TRABAJO



1. ¿Es suficiente la introducción de un tubo simple para disminuir la presión intraocular?. Estudio del comportamiento del dispositivo de drenaje compuesto por un tubo simple.

2. ¿ Es necesaria la existencia de placa acrílica para el funcionamiento del sistema de drenaje? Estudio del comportamiento del dispositivo de drenaje compuesto por un dispositivo tubo-placa en el globo ocular.

3. ¿Qué diferencias imprime el colocar una placa acrílica al sistema? Estudio comparativo de la capacidad drenante del tubo simple y el tubo-placa.

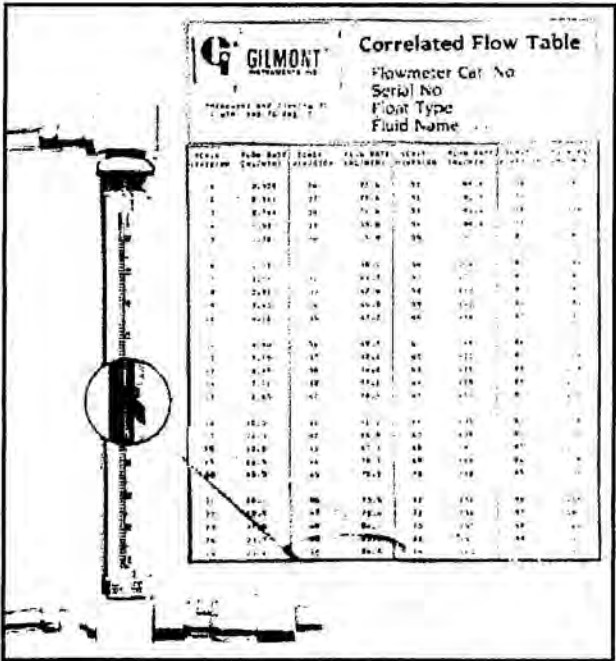
3. ¿ Que diferencia imprime que un sistema sea valvulado con respecto a uno de similar diseño que no disponga de válvula alguna?. Estudio comparativo del comportamiento de los implantes tubo-placa con y sin dispositivo valvulado

### III/ MATERIAL Y MÉTODO

Para valorar la diferencia de comportamiento al añadir una placa de silicona al extremo externo del tubo de drenaje que se introduce en la cámara anterior, realizamos un estudio en el que se comparó el flujo de salida a través de tubos simples y tubos adaptados a una placa de silicona. El estudio se basa en la introducción aleatoria de ambos sistemas en la cámara anterior de ojos de conejos pigmentados, utilizando el ojo adelfo como control. Pasado un período postoperatorio variable se realizan mediciones del flujo de salida de los globos oculares intervenidos y portadores del implante de drenaje con o sin placa acrílica. Simultáneamente y bajo las mismas condiciones, se realizan mediciones similares en el ojo adelfo control. Se valoran las diferencias entre los distintos sistemas de drenaje en los distintos tiempos postoperatorios, a fin de encontrar diferencias de funcionamiento entre los dispositivos con y sin placa acrílica. Dado que la medición de flujo de salida del globo ocular es una medida directa del funcionamiento de los sistemas de drenaje, el estudio permite valorar también la validez de la toma de presión ocular por métodos indirectos, como la pneumotonometría, para medir el funcionamiento del sistema de drenaje implantado en un ojo. Por último, el estudio pretende valorar las posibles diferencias de cicatrización alrededor del implante y su relación con la funcionalidad del mismo.

3.1. Primera fase: cálculo del caudal para el calibrado del sistema.

Para el cálculo del flujo de salida en el globo ocular de los conejos se utilizó un micromedidor de flujo adaptado a una válvula (Gilmont instruments, Barnant Co.), que permite el control preciso y reproducible del flujo. Este aparato presenta una escala que permite la lectura de



**Ilustración 1** El micromedidor de flujo ofrece los valores en una escala de lectura rápida. Unas tablas de conversión permiten el paso a ml/min.

flujos de agua desde 0.0002 a 12 ml/min. Para cualquier otro fluido existen tablas de correlación, dependiendo de la viscosidad y densidad del fluido estudiado. Tanto el

humor acuoso como el suero fisiológico utilizado para la infusión del globo ocular tienen densidad muy similar a la del agua por lo que utilizamos las tablas de medición del flujo acuoso.

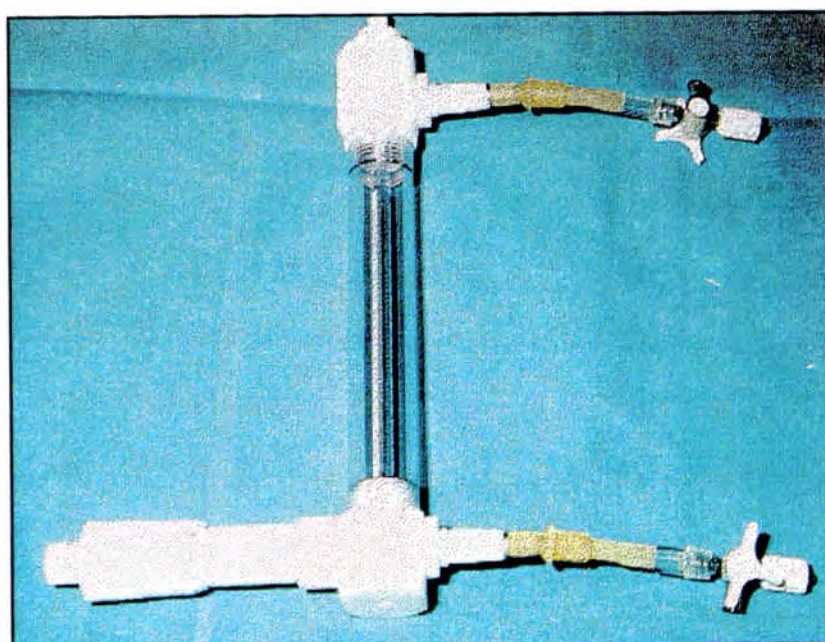
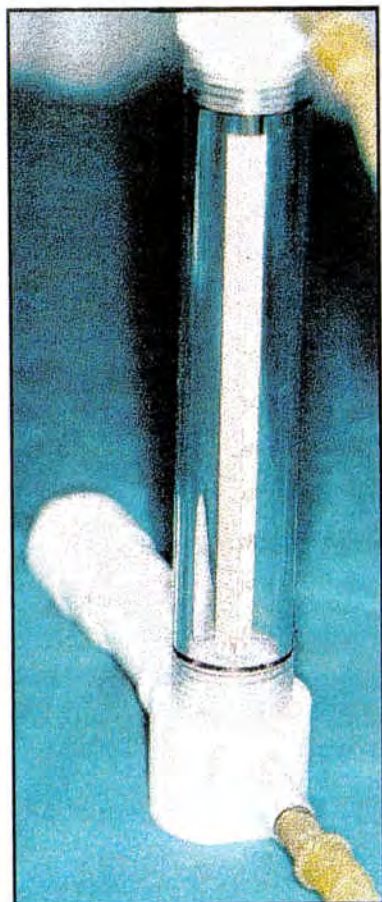


Ilustración 3 Micromedidor de flujo



En la primera fase de nuestro estudio, comprobamos la fidelidad de las lecturas con el micromedidor. Se acopló el medidor de flujo a una fuente continua de fluido a presión constante. Para ello se utilizó un gotero conectado a una botella de suero fisiológico que ofrecía un flujo constante a la presión deseada determinada por la altura del gotero. Dada la densidad del suero fisiológico (1.006), muy similar a la del agua, calculamos la presión administrada en centímetros de agua de la columna de suero. El suero fisiológico descendía por el sistema de goteo a una presión determinada, atravesaba el medidor de flujo y a la salida de éste, llenaba una columna de agua para comprobar el mantenimiento de la presión del sistema. El circuito estaba alimentado continuamente por la fuente de suero en el gotero. La presión introducida por la altura del gotero se mantenía a lo largo de todo el circuito. Las columnas de agua estaban constituidas por pipetas calibradas en centímetros y sostenidas firmemente con torniquetes a la altura deseada. Estas pipetas podían en un momento determinado independizarse del sistema con una llave de tres pasos; de forma que en el momento deseado, podíamos evitar que las pipetas llenas de suero funcionasen como reservorio y falsearan las lecturas del micromedidor. El extremo del circuito terminaba en una llave de tres pasos que podía adaptarse a una aguja o cánula del calibre deseado.

Una vez comprobado que la presión del sistema era la misma a la entrada y a la salida del medidor de flujo con la llave de tres pasos del extremo cerrada, el micromedidor de flujo señalaba una interrupción del paso de suero por el circuito, con un descenso brusco del marcador que señalaba cero a la lectura. Es indispensable partir de este paso en cada medición, a fin de cerciorarse de la falta de fugas del sistema. Si con el circuito cerrado el micromedidor marcaba cualquier paso de fluido, ésto delataba la existencia de una fuga en el sistema en algún punto del mismo. Se sellaba cualquier fuga antes de iniciar el experimento. A continuación se adaptaba, herméticamente, una cánula de 30G y se abría la llave de tres pasos. Inmediatamente observamos como el suero fisiológico salía por la cánula de 30G. En el momento que se abre el circuito, el suero fluye libremente desde un extremo, donde está colocado el gotero con el reservorio de suero fisiológico hasta el otro extremo donde está colocada la cánula de 30G. (ver ilustración 5) La cantidad de suero o caudal que es evacuado por el extremo de la cánula se contabiliza con exactitud en la escala del micromedidor. Para evitar que las columnas de suero que miden la presión pudieran alimentar la cánula de 30G

aumentando un caudal que no estaría contabilizado por el micromedidor, se cerraron la llaves de tres pasos que aíslan las columnas del circuito en el momento que se empezaba a medir el flujo de salida (ver figura). Simultáneamente al registro efectuado en el micromedidor, se contabilizó el suero evacuado del sistema recogiendo la cantidad de fluido que goteaba por la cánula de 30G en un intervalo de tiempo determinado. El suero recogido se pesó

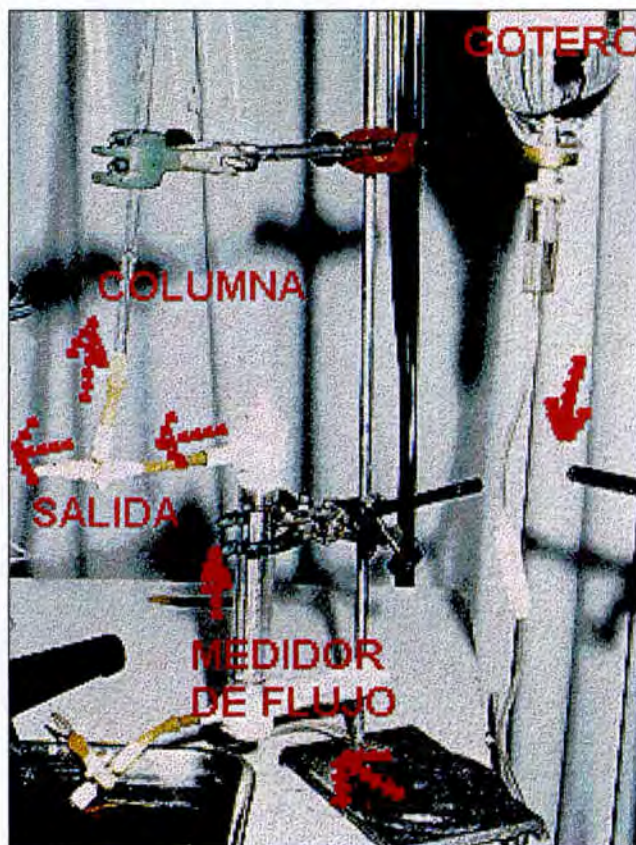
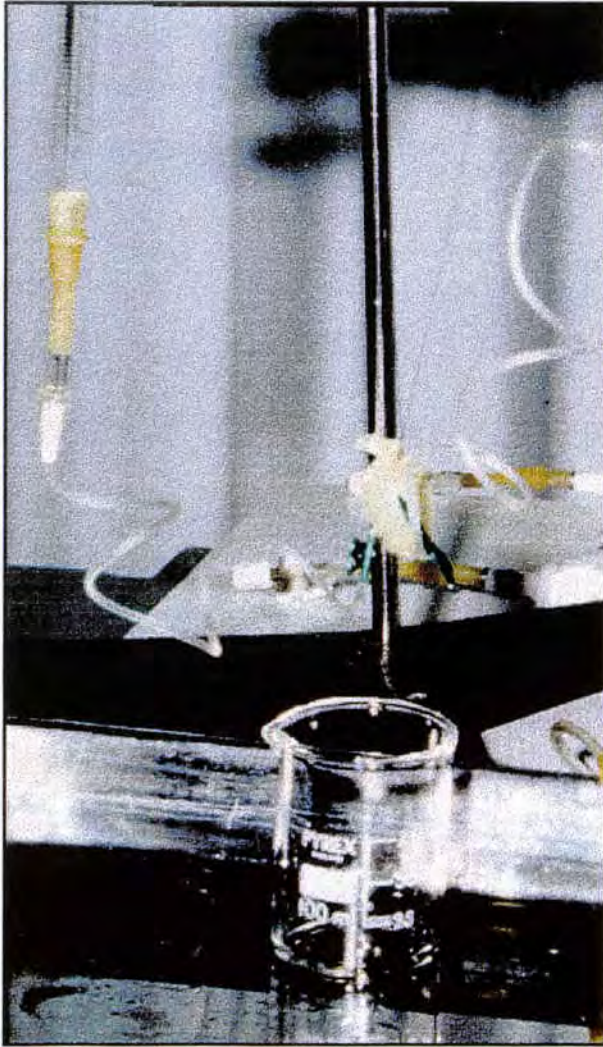


Ilustración 5 El suero desciende desde el gotero hacia el micromedidor. A la salida de éste, llena una columna que ratifica la presión del circuito.



en una balanza de precisión para calcular posteriormente la facilidad de salida C o volumen por unidad de tiempo por mm de Hg.



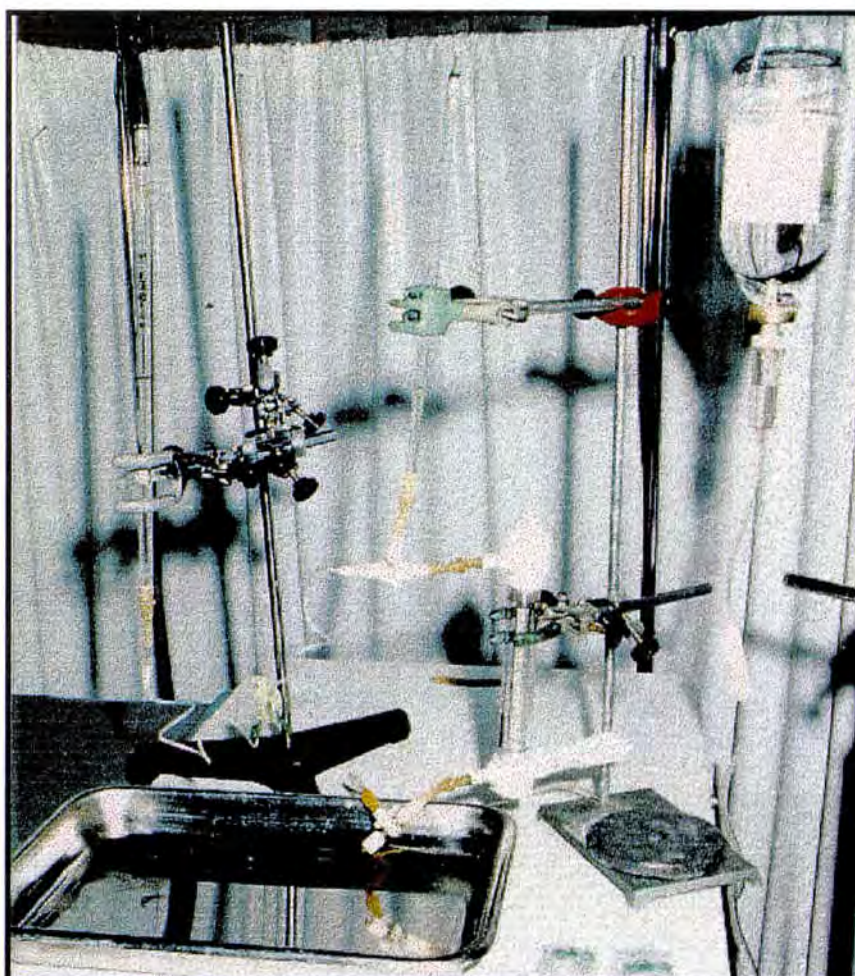
**Ilustración 6.** Detalle del reservorio formado por la punta de guante conectada a las columnas de suero por palomitas. El suero perdido por el punto de fuga se recoge en un recipiente y posteriormente se pesa en una balanza de precisión.

3.2. Segunda fase: cálculo del caudal a través de un punto de fuga.

Una vez comprobada la veracidad de la medición del caudal por el micromedidor, la necesidad de valorar el sistema de medición en una situación lo más parecida posible al ojo, nos lleva a diseñar un circuito cerrado que termine en un reservorio de paredes con cierta elasticidad. Para ello, realizamos otro experimento a fin de evaluar la capacidad del sistema para medir una fuga de fluido. Para ello cerramos el circuito, haciéndolo terminar en una estructura de cierta flexibilidad capaz de aguantar distintas presiones. Para ello escogimos una punta de guante quirúrgico cerrada herméticamente con una sutura de seda y llena de suero fisiológico. Conectamos el circuito a la punta de guante con una aguja de 16 galgas, través de una punción limpia y posteriormente sellada con silicona. El interior del receptáculo confeccionado con la punta de guante se encuentra teóricamente a la misma presión a la que se somete el circuito con la altura de la botella de suero (ver ilustración 6). Para comprobar durante todo el proceso que la presión es la misma en todos los puntos del circuito, añadimos una nueva columna de agua conectada a la punta de guante con otra aguja de 16 galgas también sellada con silicona. Una vez comprobada

la estanqueidad del sistema, se comprobó que las presiones inducidas por la altura del gotero eran transmitidas con exactitud al interior de la punta de guante debido al paso de fluido en dirección hacia el guante y cuantificado por el medidor de flujo. En el momento en el que las presiones se igualaban, el medidor de flujo constataba una interrupción del paso de suero desde la botella o reservorio hacia la punta de guante. La escala de paso de fluido marcaba cero (ver figura). El sistema se hallaba en reposo, sin movimiento alguno y con la misma presión en todos los puntos. En este momento se aislaron las columnas de suero para evitar fuentes ajenas al gotero en el otro extremo del micromedidor de la misma forma que se ha realizado en el experimento anterior cerrando las llaves de tres pasos situadas en la entrada de la columna. Acto seguido, se provocó un poro en la punta de guante y se cuantificó la pérdida o caudal por la escala del micromedidor de flujo y simultáneamente se comprobó la precisión pesando la cantidad de suero recogido en un intervalo de tiempo dado. Asimismo, se fue midiendo el caudal de la pérdida a medida que se variaba la presión del sistema. Siempre iniciándose a presiones bajas y finalizando la medición a las presiones máximas.





**Ilustración 7** Cálculo del flujo a través de un punto de fuga. El suero proveniente del gotero colocado a una altura que imprime la presión deseada, pasa a través del micromedidor . A la salida del micromedidor rellena una columna de suero y continúa hasta introducirse en la punta de guante. Para comprobar que la presión del gotero se distribuye en todo el circuito se coloca otra columna de suero conectado al reservorio o punta de guante.

El circuito actúa como un sistema de vasos comunicantes con un caudal unidireccional desde el reservorio hacia la fuga provocada en el otro extremo pasando por el micromedidor de flujo que sólo permite el

paso de líquido en una dirección. Por este motivo, es indispensable partir de presiones bajas y finalizar las mediciones con las presiones más altas. Asimismo, también es indispensable realizar las lecturas del flujo en la escala, siempre que las columnas de agua que monitorizan la presión a lo largo del circuito se han igualado y nos demuestran que la presión del sistema es la misma en todos sus puntos. Se realizaron lecturas de 10 minutos de duración a distintas presiones entre 5 y 20 mm. de Hg. con intervalos de 5 mm de Hg. Cada medición se consideró un experimento independiente, para lo que previamente se desmontaba el micromedidor de flujo y se limpiaba con acetona a fin de retirar los residuos salinos que pudieran bloquear el desplazamiento del marcador de la escala del micromedidor. Posteriormente se realizaba un aclarado de todo el circuito con 500 cc de agua bidestilada. Al finalizar cada medición, se volvía a limpiar el circuito con 500 cc de agua bidestilada.

### 3.3.1. Lecturas inversas.

Para conocer el comportamiento del circuito cuando disminuimos progresivamente la presión de perfusión realizamos el siguiente experimento. Utilizamos el circuito compuesto por la punta de guante en el extremo utilizado en la prueba anterior. Previo a la entrada de la aguja en la punta de guante o reservorio, colocamos una pipeta calibrada en centímetros para conocer exactamente cuál era la presión antes de entrar en el reservorio. Se suponía que esa presión se podía transmitir al interior de la punta de guante a través de una aguja que introducíamos a través de la goma y sellabamos con silicona. Para estar completamente seguros de este hecho, colocamos otra aguja en su interior que también sellamos para evitar las fugas, de forma que comunicaba el interior de la punta de guante con una nueva pipeta que volvía a medir la presión a través de la altura de la columna de agua. Tras verificar que cada vez que aumentábamos la presión en el sistema alzando el reservorio de suero ésta se transmitía a todas las pipetas o columnas de agua, empezamos a descender el gotero para disminuir la presión en el sistema y registramos los cambios de presión en el interior de la punta de guante a través de la lectura de las columnas de agua colocadas antes y después del pequeño reservorio.

3.3. Tercera fase: cálculo de flujo a través de un tubo con y sin placa en el animal de experimentación.

Para comprobar la eficacia de la implantación de un tubo de drenaje en la cámara anterior del globo ocular se escogieron tres diseños de dispositivos de drenaje: un tubo simple de silicona y dos tubo-placa, para lo que escogimos el implante de molteno pediátrico y el implante valvulado de Krupin.

Se implantaron treinta y seis dispositivos de drenaje en los ojos derechos de treinta y seis conejos pigmentados holandeses de 2.5 a 3 Kg de peso. Se distribuyeron en doce tubos simples de silicona, doce implantes de Molteno y doce válvulas de Krupin cuya placa acrílica se recortó a la medida de una placa de Molteno pediátrica. Se realizaron tomas de la presión intraocular base en ambos ojos, previas al inicio del experimento. La tonometría se realizó mediante el pneumotonógrafo de contacto (Digilab Modular One™ Pneuma Tonometer, Bio-Rad Ophthalmic Div.), tras instilar una gota de colirio de tetracaína (Anestésico doble Cusí) en cada ojo. Una vez registrada la presión intraocular base, se procedía a implantar, bajo anestesia general, un dispositivo de drenaje en el ojo



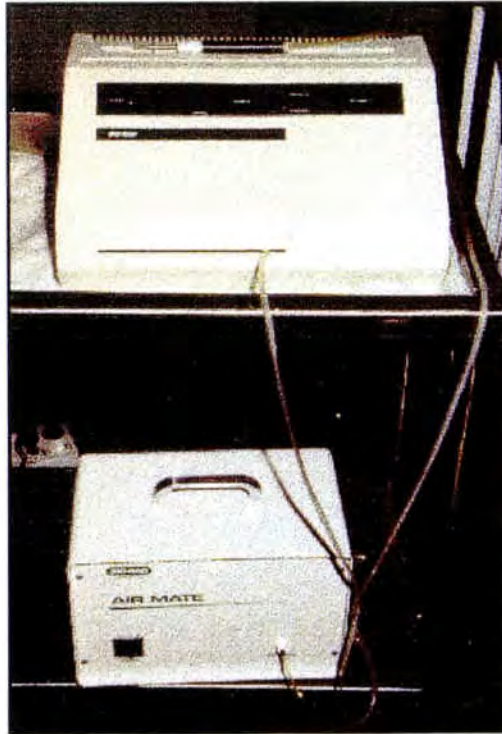
derecho de cada conejo de forma aleatoria. Pasados los días postoperatorios convenidos al azar, tres, siete, quince, veintiuno y veintiocho, se procedió al estudio del flujo evacuado por cada ojo, el ojo portador del implante y el ojo adelfo control. Una vez registrado el flujo de cada ojo se procedía al sacrificio de cada conejo y se extraía el globo ocular intervenido quirúrgicamente para estudio anatomopatológico.



**Ilustración 8**  
Implante de Molteno pediátrico.



**Ilustración 9.** Válvula de Krupin



**Ilustración 11.** Neumotonógrafo de contacto.



**Ilustración 10** La tonografía se realizó bajo efecto de una gota de anestésico de tetracaína. Los conejos totalmente despiertos no ofrecían ninguna resistencia a la exploración siempre que se realizase en un ambiente tranquilo.



### 3.3.1. Técnica anestésica.

Se utilizó una mezcla de quetamina (Ketolar<sup>R</sup>) y xilacina (Rompún<sup>®</sup>) a dosis de 35mg/Kg de quetamina y 5mg/Kg de xilacina intramuscular administrado en un muslo. En los casos en los que la técnica quirúrgica o la exploración se prolongaba, se administraba una nueva dosis i.m. en la otra pata.

### 3.3.2. Técnica quirúrgica.

Se utilizó el blefarostato pediátrico y una sutura límbica de Dacron® R-5 (Alcon) para exponer el campo quirúrgico. Se escogió el cuadrante supero-temporal para evitar el canto interno, ya que en el conejo presenta una membrana nictitante muy carnosa que dificulta la técnica quirúrgica y la visualización del implante durante el período postoperatorio. Se realizó una peritomía de 180° y se disecó la conjuntiva y cápsula de Tenon a fin de exponer suficiente superficie escleral para la colocación del implante entre el músculo recto superior y el músculo recto lateral. El implante Molteno simple pediátrico y la válvula de Krupin se suturaron con un punto de seda de 7-0 a cada lado del dispositivo a aproximadamente 3 o 4 mm. del limbo. En los conejos en los que se introducía un tubo simple, éste se fijaba a la esclerótica con nylon de 10-0. El tubo se introducía en el ojo a través del orificio realizado con una aguja de 23 galgas a un milímetro del limbo tomando una orientación paralela al iris. Se cortaba el extremo del tubo en bisel hacia arriba y a una longitud de forma que la porción de tubo introducida en la cámara anterior, fuera de dos a tres milímetros. Tras la introducción del tubo en la cámara anterior, se procedía a la sutura meticulosa de la conjuntiva al limbo con

puntos de colchonero con nylon de 10-0, enterrando el nudo para evitar roces innecesarios que obligasen al animal a manipularse el globo ocular.

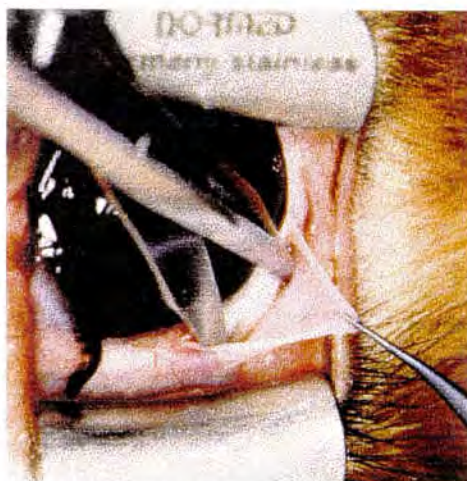


Ilustración 14. Peritomía y disección conjuntival.



Ilustración 13 Introducción del implante de drenaje en el espacio subconjuntival

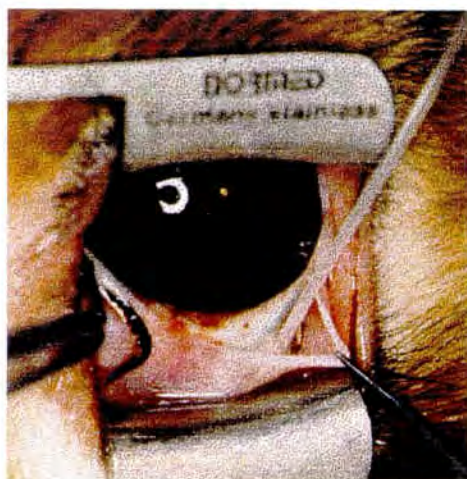


Ilustración 12 El implante se fija a la esclera con sutura de nylon.

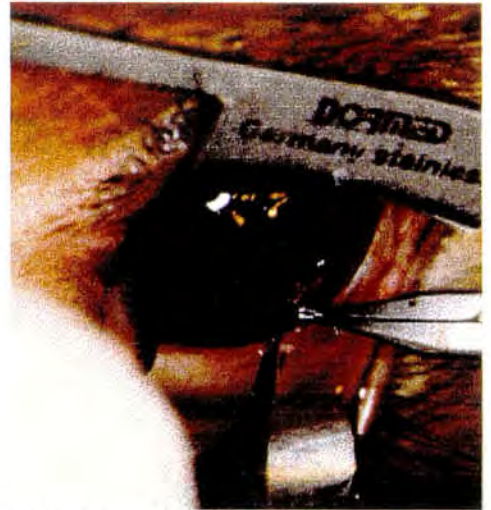


Ilustración 15 La puerta de entrada límbica se realiza con una aguja de 23G.

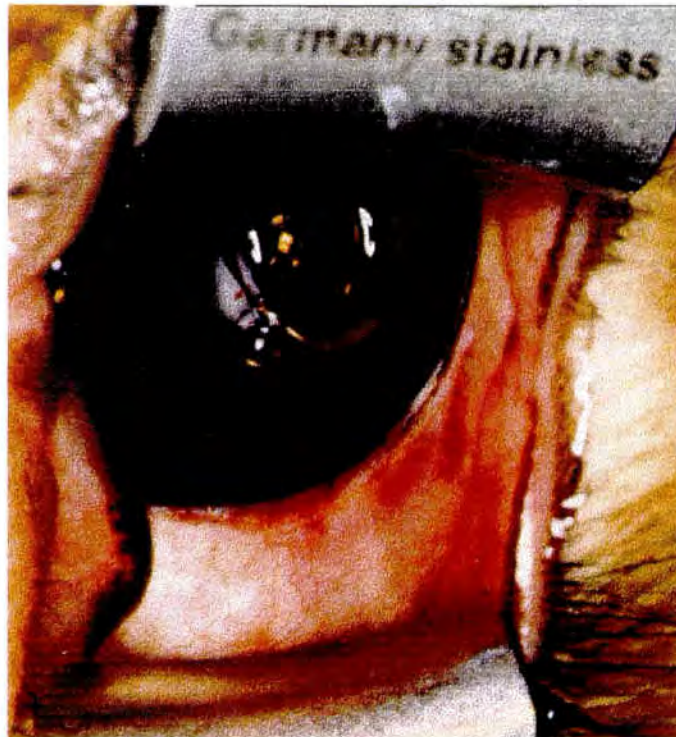




**Ilustración 16** La entrada en la cámara anterior se realiza con una aguja de 23G que se introduce a un milímetro del limbo corneal.



**Ilustración 17.** Se sutura la conjuntiva con nylon 10/0.



**Ilustración 18** Al final de la cirugía se comprueba la buena colocación del tubo en la cámara anterior

Al finalizar el procedimiento se inyectaba una dosis de gentamicina subconjuntival de 20 mg. en el fórnix inferior. No se administraron esteroides de ningún tipo.

Durante el período postoperatorio se controló la presión intraocular con pneumotonómetro de contacto cada 48 horas, y se realizaron mediciones del flujo de salida adaptando el micromedidor de flujo de la misma forma que se adaptó a la punta de guante en la fase dos del experimento.



### 3.3.3. Monitorización del flujo ocular.

Para monitorizar el flujo ocular en los ojos intervenidos y portadores de un dispositivo de drenaje, tubo simple, implante de Molteno simple pediátrico, o implante valvulado de Krupin, se utilizó el circuito señalado en la fase dos, en el apartado "Medición del caudal con un punto de fuga" con algunas variaciones. Se dispuso un gotero de suero fisiológico a la altura determinada por la presión que deseábamos imprimir al sistema. La terminal del gotero se conectó al micromedidor de flujo ya calibrado y a la salida de éste, se adaptó una pipeta de vidrio calibrada en centímetros de agua para controlar la presión del sistema a la salida del medidor de flujo. Dicha pipeta podía independizarse del circuito en el momento deseado cerrando una llave de tres pasos colocada en su base. Más allá de la pipeta el circuito terminaba en una aguja de una palomita de 23 galgas que se insertaba limpia y herméticamente en la cámara anterior del ojo a estudiar. Se montaron dos circuitos similares para medir el flujo de forma simultánea en el ojo derecho intervenido quirúrgicamente y en el ojo izquierdo que se consideró ojo control. Cada conejo solamente podía utilizarse para una medición de flujo por las siguientes razones:

1./ El sistema no era completamente estéril.

2./ Al finalizar cada medición y extraer la aguja de la cámara anterior, la presión intraocular se iguala a la atmosférica y el humor acuoso se convierte en un fluido rico en proteínas (plasmoide) que se comporta de forma distinta al humor acuoso, con los cambios correspondientes que invalidarían nuevos experimentos.

3./ La pérdida de cámara o atalamia provocada al finalizar el experimento y extraer la aguja, provoca sinequias anteriores que alteran el flujo de salida en dicho ojo.

Para cada conejo se realizaron lecturas del flujo ocular en los dos ojos simultáneamente, empezándose por el cálculo del caudal a presiones bajas de 5 y 10 mm de Hg y posteriormente a presiones más altas de 15, 20, 25, 30, 35 mm de Hg. Para ello se elevaba lentamente el gotero, lo necesario para que las columnas de agua marcasen la presión deseada. En el momento en que la presión en la columna de agua era similar a la impuesta por la altura del gotero, el medidor de flujo marcaba la interrupción del paso de suero ya que las dos columnas estaban igualadas a la misma presión de agua. En ese instante, aislábamos las columnas de agua que controlan la presión

y se abría la llave de tres pasos que separaba el sistema de la palomita que se inyecta en el ojo del animal a estudiar. Una vez abierto el circuito, se procedió a introducir la aguja en la cámara anterior, de forma que, sin tocar ninguna estructura camerular, pudiera permitir la entrada libre de fluido en el ojo del animal evitando la entrada de burbujas de aire y la presencia de fugas por el orificio de entrada. A partir de entonces se monitorizaba el caudal de suero que pasaba a través del medidor de flujo durante diez minutos. Una vez transcurridos los diez minutos se registraba el caudal obtenido por el micromedidor y posteriormente se tomaba la tensión intraocular del conejo con un pneumotonómetro de contacto. La presión intraocular en la cámara anterior calculada por las columnas de agua y el gotero, debía ser similar a la tensión intraocular obtenida con el pneumotonómetro. Una vez realizada esta maniobra, se procedía a cerrar la llave que conectaba el circuito a la palomita introducida en la cámara anterior. Una vez aislada la cámara anterior del circuito, se abrían las llaves que conectan el circuito a las columnas de suero que miden la presión. Seguidamente, se procedía a elevar nuevamente el gotero a la siguiente presión a la que se deseaba estudiar el flujo ocular, en un incremento de cinco mm de Hg. Se esperaba que se equilibrasen las presiones de la columna de agua y el gotero a cada lado

del medidor de flujo y posteriormente se procedía a aislar la columna de agua nuevamente cerrando la llave de tres pasos correspondiente. Seguidamente se abría la llave que conectaba el sistema con la palomita introducida en la cámara anterior del ojo del conejo a estudiar imprimiendo la presión del circuito a la cámara anterior del ojo en estudio. Esta operación se repetía en las mismas condiciones hasta alcanzar los 35-40 mm de Hg. En todo momento el animal de experimentación debía estar profundamente dormido para evitar, por un lado cualquier parpadeo que pudiese comprimir el blefarostato aumentando la presión ocular y aumentando falsamente el flujo de salida, y por otro, cualquier movimiento que pudiese desplazar la palomita introducida en la cámara anterior. La extracción de la palomita durante estudio invalidaba el experimento, dada la imposibilidad de poderla colocar nuevamente en la cámara anterior sin presentar fuga alguna. La entrada de burbujas de aire también invalidaba el experimento.

### 3.3.4. Lecturas inversas a presión descendente

Para conocer el comportamiento del circuito al disminuir progresivamente la presión de perfusión realizamos el siguiente experimento. Utilizamos el circuito compuesto por la punta de guante en el extremo usado en el experimento 4.2. "Cálculo del caudal a través de un punto de fuga". Previa entrada de la aguja en la punta de guante o reservorio, colocamos una pipeta calibrada en centímetros para conocer exactamente cual era la presión antes de entrar en el reservorio. Se suponía que esa presión se podía transmitir al interior de la punta de guante a través de una aguja que introducíamos a través de la goma y sellábamos con silicona. Para estar completamente seguros de este hecho, colocamos otra aguja en el interior del reservorio, que también sellamos para evitar las fugas. De esta forma se comunicaba el interior de la punta de guante con una nueva pipeta que volvía a medir la presión a través de la altura de la columna de agua. Tras verificar que cada vez que aumentábamos la presión en el sistema alzando el reservorio de suero ésta se transmitía a todas las pipetas o columnas de agua, empezamos a descender el gotero para disminuir la presión en el sistema y registramos los cambios de presión en el interior de la punta de guante a través de la lectura de

las columnas de agua colocadas antes y después del pequeño reservorio. Los registros se anotaron en el libro del laboratorio.

Repetimos el experimento disminuyendo la tensión ocular en el animal de laboratorio. Para esta prueba utilizamos el circuito instalado en el experimento 4.3. "Cálculo del flujo a través de un tubo con o sin placa en el animal de experimentación". A fin de conseguir una disminución de la presión en el globo ocular del conejo provocamos descensos en la presión del circuito a ambos lados del micromedidor. Independizamos la columna de suero dispuesta entre el micromedidor y el globo ocular con una llave de tres pasos. Una vez aislada del circuito, vaciamos la columna de suero dejándola a una altura ligeramente inferior a la que pensamos descender el gotero. Inmediatamente después, descendemos el gotero a la presión que hemos decidido perfundir el ojo. En el momento en que abrimos la llave de tres pasos que aísla la pipetas del circuito, el suero se dirige desde los puntos de más presión hacia los de menos presión, o sea, desde la cámara anterior, que todavía conserva la presión a la que estaba el sistema antes de iniciar el experimento, hacia las pipetas que están a menor presión. Como descendimos algo más las pipetas que el gotero, este último tiene una presión algo mayor, por tanto la dirección de suero



también se dirigirá desde el gotero y a través del micromedidor hacia las pipetas. La presión en el interior del ojo se iguala a la de todo el circuito. Repetimos la maniobra, descendiendo sucesivamente la presión de perfusión hasta llegar a 5 mm de Hg. midiendo el flujo de salida durante diez minutos para cada presión escogida. A fin de asegurar el descenso de la tensión en el globo tanto como se había previsto, realizamos una neumotonometría en el momento en que se se anotaba la lectura del micromedidor en el libro del laboratorio, diez minutos después de la maniobra hipotensora. Todos los datos quedaron registrados para posterior análisis.

### 3.3.5. Eutanasia.

Finalizada la medición del flujo de salida en los dos ojos del animal de experimentación, y estando bajo el efecto de la anestesia general, se le administraba una dosis de pentotal sódico endovenoso canalizando la vena longitudinal de la oreja. Una vez sacrificado el conejo, se procedía a la extracción del globo ocular portador del implante para estudio anatomopatológico.

### 3.3.5. Estudio anatomopatológico.

Tras el estudio macroscópico de las piezas, se realizaron cortes para microscopía óptica de todos los ojos estudiados portadores de implante. Se practicaron tinciones hematoxilina-eosina en todas las muestras y tinciones especiales PAS y tricrómico en casos escogidos por su interés.

### 3.4. Estudio estadístico.

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva de todas las variables incluidas en el estudio. Para las variables continuas se calcularon la media, la desviación estándar, mediana y valores máximo y mínimo.

Se aplicó la prueba de normalidad de Wilk a las variables continuas. Dado que estas variables no seguían una distribución normal, las medidas de tendencia central y de dispersión se expresan en forma de mediana y valores máximo y mínimo.

Para la comparación de los flujos entre los ojos con implante y los ojos control para cada una de las presiones, y para cada tiempo postoperatorio, se utilizó la prueba de Wilcoxon para datos apareados (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test).

Para valorar las diferencias entre los flujos para cada una de las presiones en relación al tipo de implante se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney.

Para estudiar las variaciones de flujo en función de las variaciones de presión, así como la influencia del ojo

en dicha variación, se utilizó un análisis de modelos lineales para medidas repetidas (análisis de la varianza para medidas repetidas).

Para medir la relación existente entre el flujo calculado a través del micromedidor y el peso del caudal de suero recogido manualmente se calcularon los correspondientes coeficientes de correlación, mediante la prueba de correlación de Spearman. También se aplicó el análisis de regresión simple para estimar un valor en función del otro.

En todas las pruebas de contraste de hipótesis se rechazó la hipótesis nula para valores de  $p$  inferiores a 0.05.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron mediante los paquetes de programas estadísticos SPSS. y SAS.

## IV / RESULTADOS



#### 4.1. Medición del flujo y calibrado.

En esta primera fase del estudio, en la que construimos el sistema que nos permitiera medir un caudal dado, observamos que el flujo obtenido a través del micromedidor no se correspondía con el caudal obtenido a través de la recogida de suero y su pesado. Existía una diferencia siempre a favor de la medición realizada con la recogida manual. Los resultados se expresan en la tabla I.

Tabla I. Valores del flujo para las distintas presiones a las que estaba sometido el sistema. En la columna de la izquierda se expresan los valores del flujo a través de los cálculos obtenidos tras pesar el fluido obtenido durante un periodo de 10 minutos. En la de la derecha los valores del flujo obtenidos a través del micromedidor. La relación entre ambos viene expresada en el extremo derecho de la tabla

CÁLCULO DE FLUJO			
experimento #1			
PIO	gr recogidos/mín.	micromedidor	razón
10	0.02420	0.0078	3.10
15	0.05164	0.0168	3.07
20	0.06691	0.0217	3.08
25	0.07628	0.0274	2.78
experimento #2			
PIO	gr recogidos/mín.	micromedidor	razón
10	0.02120	0.0070	3.02
15	0.05209	0.0177	2.94
20	0.06392	0.0217	2.94
25	0.07490	0.0239	3.13
experimento #3			
PIO	gr recogidos/mín.	micromedidor	razón
10	0.02530	0.0081	3.12
15	0.05389	0.0163	3.30
20	0.06572	0.0228	2.88
25	0.07770	0.0244	3.18
experimento #4			
PIO	gr recogidos/mín.	micromedidor	razón
10	0.0242	0.0081	2.98
15	0.05131	0.0177	2.89
20	0.06493	0.0207	3.13
25	0.07532	0.0250	3.01

La correlación entre el flujo calculado a través de los miligramos de suero recogidos por unidad de tiempo y el cuantificado a través del micromedidor es 0.95 ( $p < 0.0001$ ). Se ha calculado también el coeficiente de regresión, que en este caso es de 0.33 ( $p < 0.00001$ ). La fórmula de conversión sería la siguiente:

$$Q_{\text{micromedidor}} = K + (\theta \times Q_{\text{peso}}) \quad (10)$$

$$Q_{\text{micromedidor}} = 0.000159 + (0.33 \times Q_{\text{peso}}) \quad (11)$$

#### 4.2. Cálculo del caudal a través de un punto de fuga.

Los resultados obtenidos con el circuito cerrado a una terminal de cierta flexibilidad como puede ser un reservorio representado por una punta de guante cerrada a modo de saco y llena de suero fisiológico sin contener ninguna burbuja de aire se representan en la tabla II. El caudal se ha expresado como facilidad de salida C, o volumen evacuado en centímetros cúbicos, por unidad de tiempo (minutos) por unidad de presión a la que es sometido el fluido (mm de Hg).

Tabla II. Valores de la facilidad de salida C obtenidos a través del cálculo de flujo por el peso del fluido recogido por unidad de tiempo (columna de la izquierda) y a través del micromedidor (columna de la derecha).

experimento #5			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
10	0.0099	0.0040	2.47
15	0.0104	0.0047	2.21
20	0.0107	0.0055	1.94
25	0.0104	0.0046	2.26
experimento #6			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
5	0.0090	0.0034	2.64
10	0.0096	0.0046	2.08
-	-	-	-
-	-	-	-
experimento #7			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
5	0.0083	0.0030	2.76
10	0.0147*	0.0032	4.59*
15	0.0103	0.0042	2.45
20	0.0101	0.0039	2.58
experimento #8			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
5	0.0000	0.0000	-
10	0.0013	0.0005	2.60
15	0.0078	0.0026	3.00
20	0.0087	0.0035	2.48

experimento #9			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
5	0.0066	0.0025	2.64
10	0.0088	0.0031	2.9
15	0.0096	0.0035	2.76
20	0.0095	0.0039	2.43

experimento #10			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
5	0.0089	0.0038	2.34
10	0.0094	0.0035	2.68
15	0.0103	0.0041	2.51
20	0.0103	0.0042	2.45

experimento #11			
PIO	gr recogidos	micromedidor	razón
5	0.0089	0.0034	2.61
10	0.0102	0.0043	2.37
15	0.0096	0.0038	2.52
20	0.0095	0.0038	2.50

El valor de C calculado a través del flujo obtenido por peso y a través del micromedidor presenta un coeficiente de correlación de Spearman de 0.78 ( $p < 0.0001$ ). El coeficiente de regresión es de 0.31 ( $p < 0.00001$ ).

La fórmula para el cálculo del flujo a partir de los valores obtenidos con el micromedidor es la siguiente:

$$Q_{\text{micromedidor}} = 0.000159 + (0.31 \times Q_{\text{peso}}) \quad (12)$$

#### 4.3. Cálculo del flujo a través de un tubo con o sin placa en el animal de experimentación.

De los 36 conejos intervenidos se excluyeron del estudio 10 de ellos. Cinco fueron excluidos por presentar fugas en el sistema al realizar la medición de flujo, tres conejos se descartaron por presentar movilización del implante en la segunda semana postoperatoria. Por último, un conejo falleció a los seis días de la intervención. De los conejos incluidos en el estudio, 10 eran portadores de un tubo simple de silicona, 11 eran portadores de un implante de Molteno simple pediátrico y 6 recibieron implantes valvulados de Krupin a los que se les había recortado la placa al mismo tamaño que los implantes de Molteno pediátricos.

La exploración postoperatoria a la lámpara de hendidura y bajo microscopio mostró la presencia de fibrina en la cámara anterior de todos los conejos explorados durante la primera semana postoperatoria a excepción de aquellos portadores de implante tubo/placa valvulado de Krupin. La fibrina desaparecía a partir de la primera semana coincidiendo con el aumento de la presión intraocular. No se observaron otras alteraciones en la cámara anterior como cataratas, incarcerationes de iris,



edema de cornea ni atalamia. En ningún caso se observaron indicios de infección ocular.

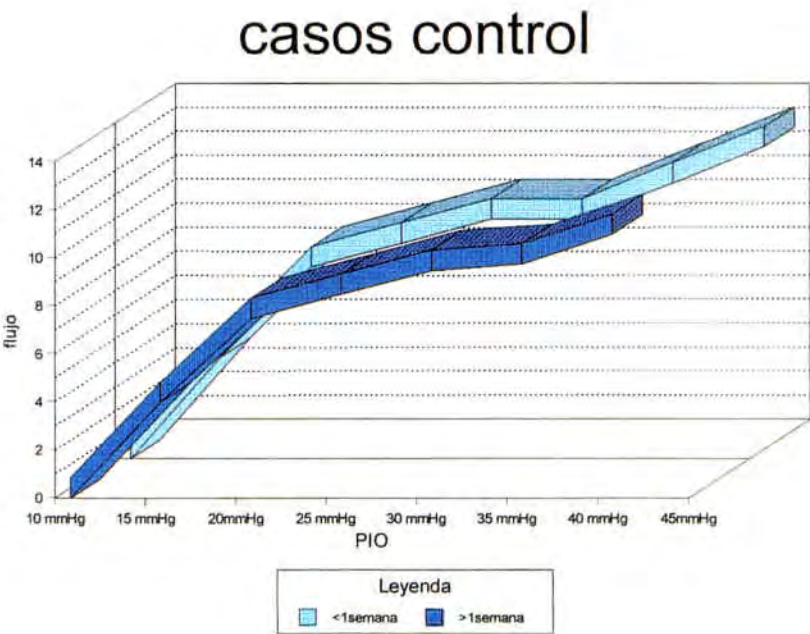
#### 4.3.1. Estudio de los casos control.

De la totalidad de los conejos incluidos en el estudio un caso control, el ojo izquierdo del conejo n° 2805, no pudo ser estudiado debido a la obstrucción del circuito de perfusión una vez iniciado el experimento. El conejo n° 2311 presentó una obstrucción en su ojo control dando lecturas mínimas durante todo el estudio a pesar del incremento de la presión. El resultados de la medición de todos los flujos según la lectura del micromedidor viene detallada en el apéndice 7.4.

El estudio del grupo de los casos control, formado por todos los ojos no intervenidos de los conejos incluidos, evidenció que no existían diferencias significativas al comparar los flujos de salida obtenidos durante la primera semana postoperatoria y los obtenidos a partir de la misma (tabla III).

Tabla III. Medianas de los valores de flujo obtenidos por el micromedidor en los ojos control durante la primera semana y a partir de la misma para las distintas presiones intraoculares estudiadas. Valores de p para las comparaciones efectuadas entre los dos grupos para cada presión.

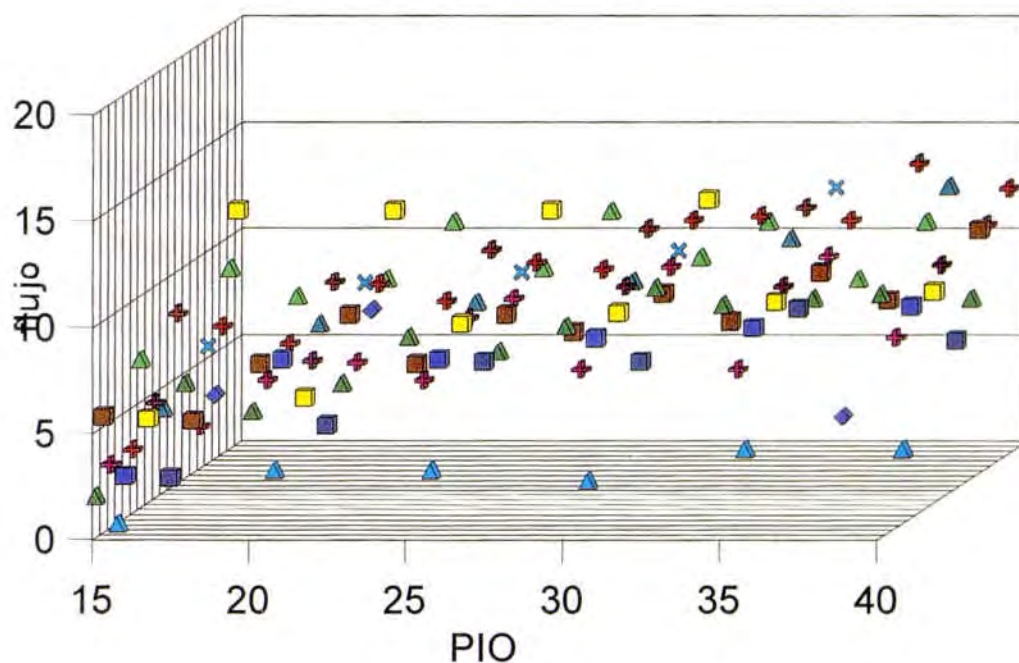
PIO mmHg	10 mmHg	15 mmHg	20mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45mmHg
<1sem	0	4.25	8	9	10	10	11.5	13
>1sem	0	4	7.5	8.5	9.5	9.75	11	-
p		0.64	0.51	0.662	0.743	0.978	0.623	



**Ilustración 17.** Los ojos control presentaban flujos similares entre ellos y sin cambios a partir de la primera semana postoperatoria.

# CASOS CONTROL

valores del micromedidor



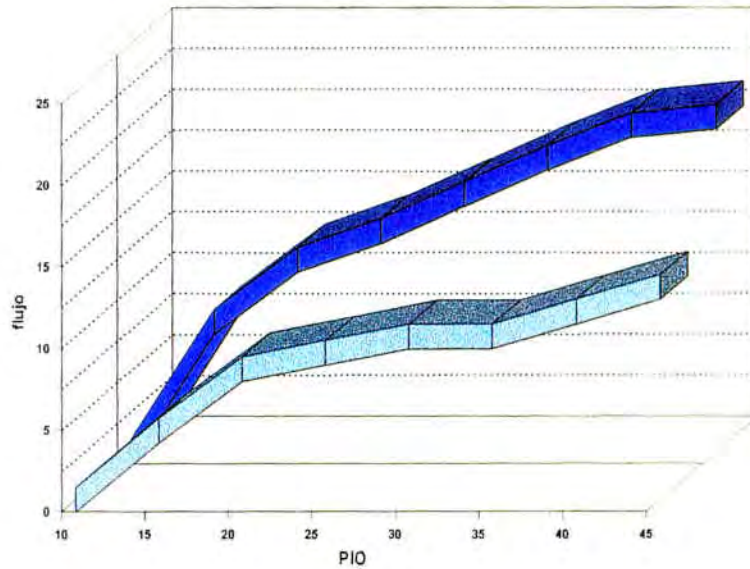
**Ilustración 18.** El flujo de salida de los ojos control no intervenidos quirúrgicamente se distribuye homogéneamente, mostrando que a mayor presión mayor caudal

#### 4.3.2. Estudio del flujo obtenido en los ojos portadores de implante comparados con sus controles.

Se estudiaron un total de veintisiete conejos. Durante la primera semana postoperatoria se realizó la medición de flujo a catorce conejos. Este primer grupo estaba formado por seis conejos portadores de tubo simple y ocho conejos portadores de tubo con placa, de los cuales cinco eran portadores de implante de Molteno simple pediátrico y tres eran portadores de implante de Krupin al que se le había recortado la placa a la misma medida que el implante de Molteno. Entre la primera y tercera semana se calculó el flujo a siete conejos. Este segundo grupo constaba de dos conejos portadores de tubo simple, tres portadores de implante simple de Molteno pediátrico, y dos portadores de implante de Krupin. Por último se realizaron mediciones a partir de la tercera semana postoperatoria en el tercer grupo, que constaba de seis conejos, dos portadores de tubo simple, tres portadores de implante de Molteno y uno portador implante de Krupin. La dinámica de los flujos obtenidos a distintas presiones para los distintos períodos postoperatorios en los que se realizó el estudio del flujo, viene expresada en las ilustraciones 21, 22 y 23).

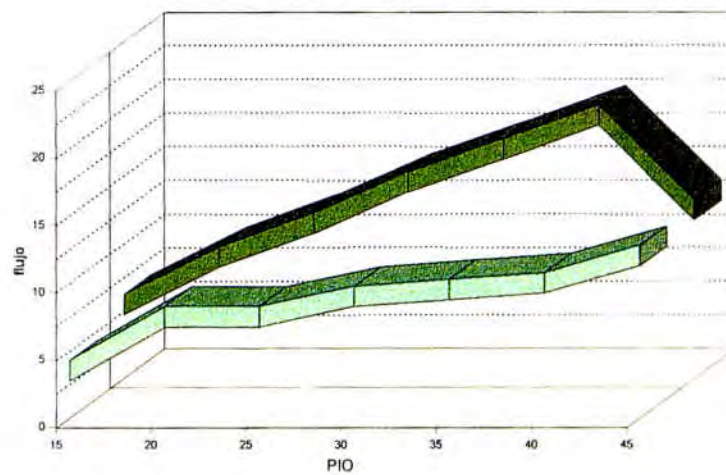


## días 3-7



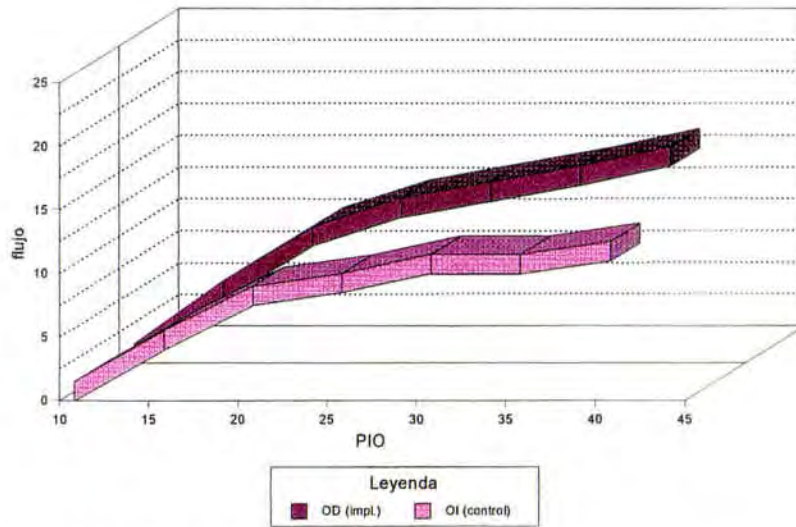
**Ilustración 19.** Los ojos portadores de implante presentan flujos de salida significativamente mayores que los ojos control durante la primera semana postoperatoria.

## días 10-15



**Ilustración 20.** Las diferencias entre los ojos control y los ojos portadores de implante se mantienen durante la segunda y tercera semana postoperatoria.

días 21-28



**Ilustración 21.** A partir de la tercera semana se aprecia una disminución de las diferencias entre los flujos de salida de los ojos portadores de implantes de drenaje y los ojos control.

Las medianas de los valores de los flujos obtenidos para los ojos operados y los ojos control se expresan en la tabla IV. Las medidas de flujo están expresadas en valores de la escala del micromedidor y durante todo el estudio se manejan estos resultados, ya que presentan menos decimales y son más fáciles de manejar. Para poder conocer el flujo real en mililitros por minuto, se requiere la conversión de los valores del micromedidor mediante las tablas de equivalencia. Los valores reales del flujo vienen expresados en el apéndice 6.1.



Tabla IV. Medianas de los flujos expresados en la medida de la escala del micromedidor de flujo, para los ojos derechos e izquierdos. Las mediciones están realizadas a distintas presiones intraoculares, de 10 a 45 mm Hg.

GRUPO 1. MEDICION DEL FLUJO < 1 SEMANA

PIO mmH	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	8	11.75	13.5	15.75	18	20	20.5
OI	0	4.25	8	9	10	10	11.5	13

GRUPO 2. MEDICION DEL FLUJO DIA 10 Y 15

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	5.5	9	11.5	14.55	17	19.5	12.5
OI	0	3.5	7.5	7.5	9	9.5	10	12

GRUPO 3. MEDICIÓN DEL FLUJO >21 DIA

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	5	9.25	11.5	12.75	14	15.5	34
OI	0	4	7.5	8.5	10	10	11	-

La comparación entre los ojos portadores de implante de cualquier tipo y los ojos control, mostró diferencias significativas para los casos en los que la medición se realizó durante la primera semana (tabla V). Los conejos que fueron sometidos a medición de flujo durante la segunda semana postoperatoria también mostraron diferencias significativas al comparar los flujos obtenidos en los ojos intervenidos y portadores de implantes de drenaje y los ojos control (tabla VI). Los

valores de p no fueron significativos para las comparaciones entre los flujos de los ojos intervenidos y los ojos control, en los conejos que se encontraban más allá de la tercera semana postoperatoria (tabla VII).

Tabla V. Grupo 1. Valores de p para la comparación de los ojos portadores de implante de drenaje y los ojos control durante la primera semana postoperatoria (días 3-7).

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.011	0.001	0.004	0.002	0.002	0.006	-

Tabla VI. Grupo 2. Valores de p para la comparación de los ojos portadores de implante de drenaje y los ojos control durante la segunda semana postoperatoria (días 10-15).

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.027	0.034	0.028	0.027	0.027	0.067	-

Tabla VII. Grupo 3. Valores de p para la comparación de los ojos portadores de implante de drenaje y los ojos control durante la tercera y cuarta semana postoperatoria (días 21-28).

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.043	0.201	0.273	0.201	0.273	0.465	-

El análisis de la varianza para medidas repetidas realizado para valorar las curvas de flujo, evidenció que las variaciones de presión modificaban significativamente el flujo en el grupo estudiado durante la primera semana postoperatoria ( $p=0.0001$ ). Asimismo, estas diferencias eran significativas por ojos ( $p=0.0004$ ).

En el segundo grupo, las variaciones de presión no modificaban significativamente el flujo ( $p=0.067$ ), y tampoco había diferencias significativas por ojos ( $p=0.054$ ).

En el tercer grupo, en el que los conejos habían sido estudiados a partir de la tercera semana, no encontramos diferencias significativas de flujos según presiones ( $p=0.084$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la respuesta según los ojos explorados ( $p=0.136$ ).

#### 4.3.3. Estudio de los flujos obtenidos por los distintos implantes según el tiempo postoperatorio.

Para valorar las diferencias en el funcionamiento entre los distintos tipos de implantes, distinguimos dos grupos, los implantes que constan de un tubo simple de

silicona o implante tipo I y los implantes que constan de un tubo simple adaptado a una placa acrílica, implantes tipo II. Las medianas de los flujos medidos en la primera semana postoperatoria, para los distintos tipos de implante junto con las medianas de los flujos obtenidos en los ojos control correspondientes para las mismas presiones intraoculares, vienen expresadas en la tabla VIII.

Tabla VIII. Medianas de los flujos de salida medidos durante la primera semana postoperatoria para los distintos tipos de implantes: I. Implantes de tubo simple de silicona, II. Implantes de tubo con placa acrílica (implantes de Molteno y Krupin).

IMPLANTE I / MEDICION DEL FLUJO < 1 SEMANA

PIO	10	15	20	25	30	35	40	45 mmHg
OD	0	8.25	11.5	13.25	15.5	17.25	21.5	-
OI	0	4.25	7.5	9	10	11	12	-

IMPLANTE II / MEDICION DEL FLUJO < 1 SEMANA

PIO	10	15	20	25	30	35	40	45 mmHg
OD	0.55	7	12.5	14.25	16.5	19	20	20.5
OI	0	4.25	8	8.25	9.5	10	11.25	13

Las comparaciones entre los ojos intervenidos y los

ojos control en los distintos tiempos postoperatorios, para los distintos implantes mostraron los siguientes resultados. Los flujos de salida medidos en los ojos portadores del implante constituido por un tubo simple de silicona (implante I), que han sido estudiados durante la primera semana postoperatoria, presentaban diferencias significativas al compararlos con los flujos obtenidos en los ojos control (tabla IX). Las diferencias también han sido significativas para la comparación de los flujos de los ojos portadores del implante adaptado a la placa acrílica (implante II) con los flujos de los ojos control que fueron medidos durante la primera semana postoperatoria (tabla X).

Tabla IX. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a presiones fijas en los ojos portadores de tubo simple de silicona con ojos control durante la primera semana postoperatoria.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.028	0.028	0.068	0.043	0.028	0.068	-

Tabla X. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a presiones fijas, en los ojos portadores de implante de tubo de silicona adaptado a placa acrílica (implante II), con los ojos control durante la primera semana postoperatoria.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.011	0.001	0.004	0.002	0.002	0.006	-

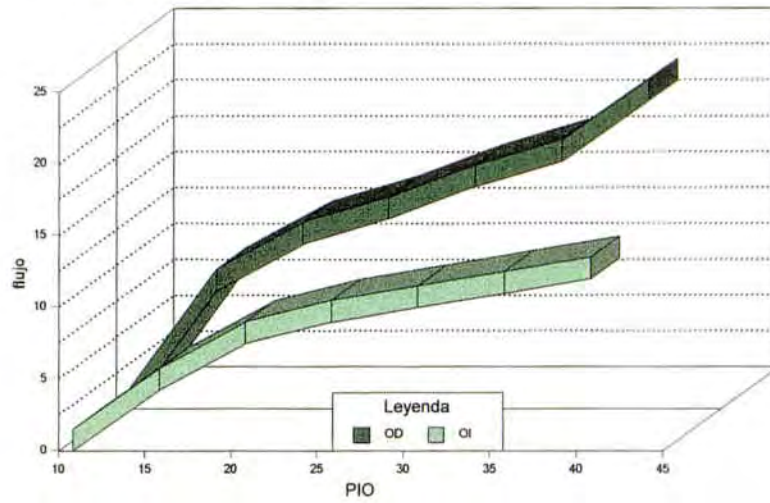
El análisis de la varianza para medidas repetidas realizado para valorar las curvas de flujo, evidenció que, en el caso del implante I las variaciones de presión no modificaban significativamente el flujo ( $p=0.2404$ ). La respuesta es significativamente diferente entre ambos ojos, los ojos intervenidos y los ojos control ( $p=0.0190$ ).

En el caso del implante tipo II, el análisis de la varianza para medidas repetidas mostraba que las variaciones de presión daban lugar a variaciones de flujo de forma significativa ( $p<0.0001$ ). Asimismo, se observaron diferencias por ojo ( $p=0.005$ ).

Las ilustraciones muestran las curvas de flujo según la presión a la que está sometido el globo ocular.

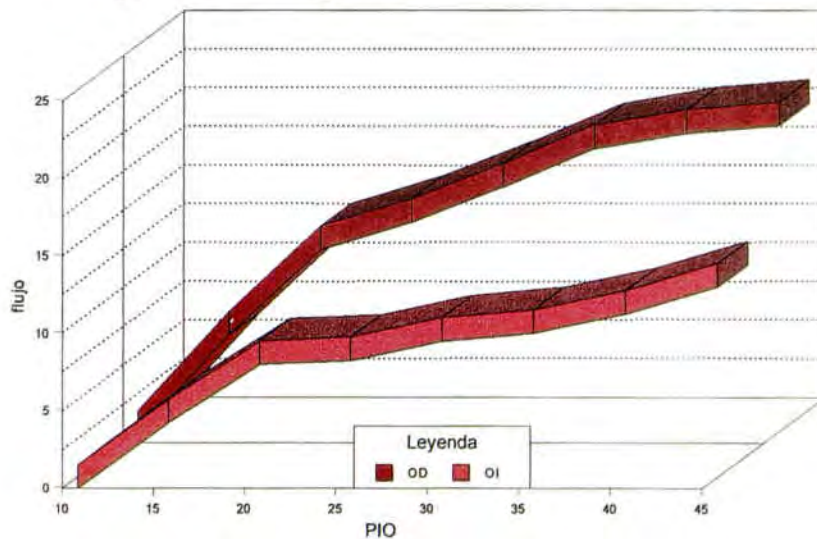


## implante tipo I < 1 semana



**Ilustración 23.** Durante la primera semana los ojos portadores de implante I (OD) tienen un flujo de salida mayor que los ojos control (OI).

## implante tipo II < 1 semana



**Ilustración 22.** Durante la primera semana postoperatoria, los ojos portadores de implante tipo II (OD) presentan flujos de salida superiores a los ojos control (OI).

Estudiamos los valores de los flujos obtenidos en los días postoperatorios del 10 al 15. Las medianas de los flujos obtenidos en los ojos derechos intervenidos y en los ojos izquierdos control, según el tipo de implante están expresados en la tabla XI.

Tabla XI. Medianas de los flujos de salida medidos los días postoperatorios 10 a 15, para los distintos tipos de implantes: I. Implantes de tubo simple de silicona. II. Implantes de tubo con placa acrílica (implantes de Molteno y Krupin).

IMPLANTE I / MEDICION DEL FLUJO DIAS 10-15

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	1.5	4.00	6.00	7.50	9.50	10.50	11.50	12.50
OI	0	3.50	6.00	6.75	8.75	9.00	10.00	12.00

IMPLANTE II / MEDICION DEL FLUJO DIAS 10-15

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	9.50	11.00	15.00	16.00	17.50	20.00	
OI	0	3.50	7.50	10.00	11.00	12.00	10.50	

Al comparar los flujos de salida de los ojos portadores de implante I o implante II con sus controles, en las mediciones realizadas a en los días 10-15, podemos observar los siguientes resultados. Los ojos portadores de implante tipo I, que consistía en un tubo de silicona, no presentaban diferencias significativas al compararlos con

sus ojos control (tabla XII). En cambio, los flujos obtenidos a través de los implantes tubo-placa de Molteno o de Krupin (implante tipo II), presentaban diferencias significativas al compararlos con sus ojos control (tabla XIII).

Tabla XII. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a presiones fijas en los ojos portadores de tubo simple de silicona con ojos control durante los días 10 y 15 del periodo postoperatorio.

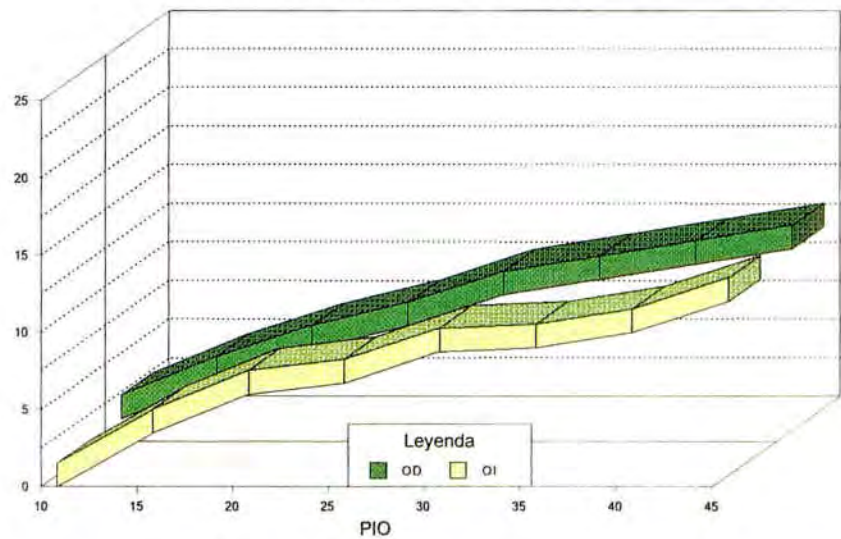
10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
0.317	0.317	1	0.654	0.317	0.179	0.197	-

Tabla XIII. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a presiones fijas, en los ojos portadores de implante de tubo de silicona adaptado a placa acrílica (implante II), con los ojos control durante los días 10 y 15 del postoperatorio.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
0.179	0.043	0.043	0.043	0.043	0.067	0.179	-

Las variaciones de flujo con respecto a las variaciones de presión no pueden calcularse debido al número limitado de casos; aún así, en los ojos con implante de tipo II, la respuesta es significativamente mayor que en los ojos control ( $p=0.04$ )

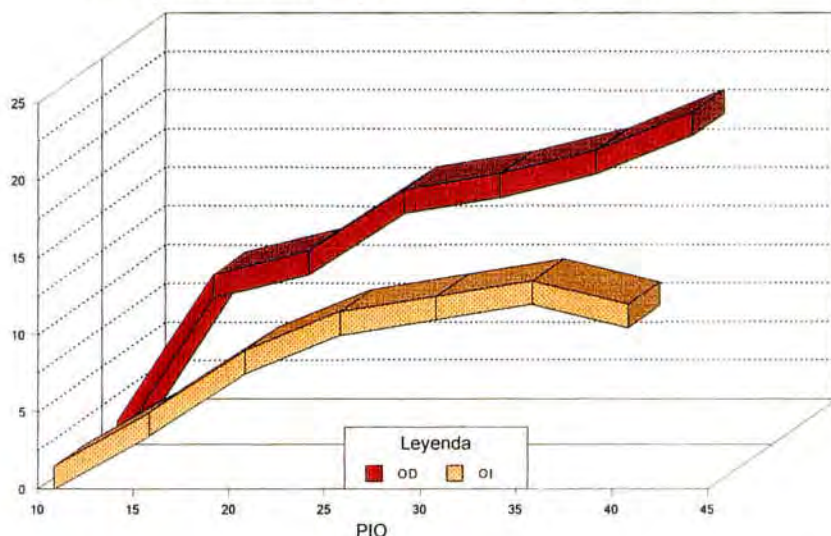
# implante tipo I dias 10-15



**Ilustración 24.** Medianas de los flujos de los ojos portadores de implante tipo I (OD) y sus controles (OI) durante los día 10-15 del periodo postoperatorio.



## implante tipo II días 10-15



**Ilustración 25.** Medianas de los flujos de salida en los ojos portadores de implante tipo II (OD) comparadas con sus ojos control (OI), durante los días 10-15 del periodo postoperatorio.

Los resultados obtenidos para los flujos estudiados durante la tercera y cuarta semana postoperatoria se expresan en la tabla XIV. Las comparaciones entre los flujos obtenidos en los ojos portadores de implante y los ojos control para las mismas presiones siguen mostrando falta de diferencias significativas cuando valoramos los conejos portadores de tubo simple (tabla XV). En este momento postoperatorio, los conejos portadores de

implantes de drenaje con placa de silicona (implante tipo II), empiezan a no mostrar diferencias significativas al comparar los flujos de salida en los ojos con implante y los ojos control (tabla XVI).

Tabla XIV. Medianas de los flujos de salida medidos los días postoperatorios 21-27, para los distintos tipos de implantes: I. Implantes de tubo simple de silicona. II. Implantes de tubo con placa acrílica (implantes de Molteno y Krupin).

IMPLANTE I / MEDICION DEL FLUJO DIAS 21-27

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	5.25	7.00	7.75	9.5	10.25	11.25	-
OI	0	4.25	7.25	8.25	10.00	11.00	12.75	-

IMPLANTE II / MEDICION DEL FLUJO DIAS 21-27

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	7.00	11.50	13.75	15.75	17.50	19.25	34
OI	0	4.00	7.50	8.50	9.00	9.50	10.00	

Tabla XV. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a presiones fijas en los ojos portadores de tubo simple de silicona con ojos control durante los días postoperatorios 21-27.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.179	0.317	0.317	0.317	0.317	0.179	-

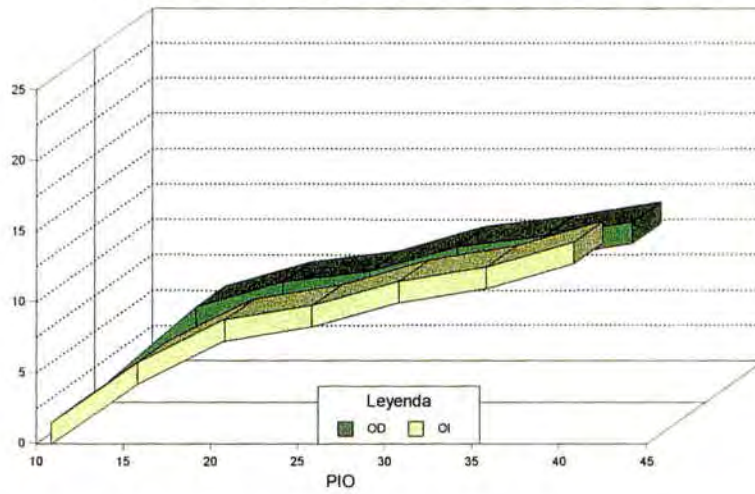


Tabla XVI. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a presiones fijas, en los ojos portadores de implante de tubo de silicona adaptado a placa acrílica (implante II), con los ojos control durante los días postoperatorios 21-27.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.108	0.108	0.108	0.108	0.108	0.179	-

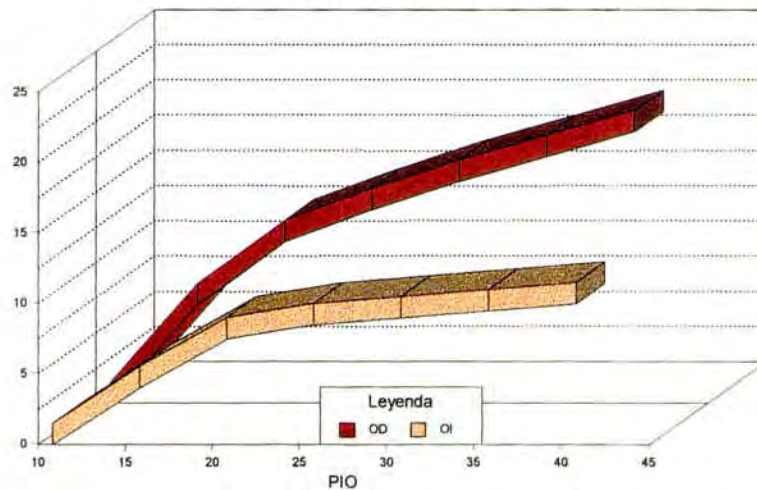
En las ilustraciones se expresa la similitud entre los flujos obtenidos para las mismas presiones intraoculares que ofrecen los ojos con implante de tubo simple y los ojos con implante tubo-placa con sus controles, en las mediciones realizadas durante la tercera semana postoperatoria.

## implante tipo I días 21-28



**Ilustración 27.** Medianas de los flujos de los ojos portadores de implante tipo I (OD) y sus controles (OI) en las mediciones realizadas a partir de la tercera semana postoperatoria.

## implante tipo II días 21-28



**Ilustración 26.** Medianas de los flujos de los ojos portadores de implante tipo II (OD) y sus controles (OI) a partir de la tercera semana postoperatoria.

Agrupando todos los casos que fueron medidos a partir de la primera semana, las medias de los valores de los flujos obtenidos para los distintos implantes y sus ojos control a presiones determinadas, vienen expresadas en la tabla XVII.

Tabla XVII. Medianas de los flujos de salida medidos a partir de la primera semana postoperatoria, para los distintos tipos de implantes: I. Implantes de tubo simple de silicona. II. Implantes de tubo con placa acrílica (implantes de Molteno y Krupin).

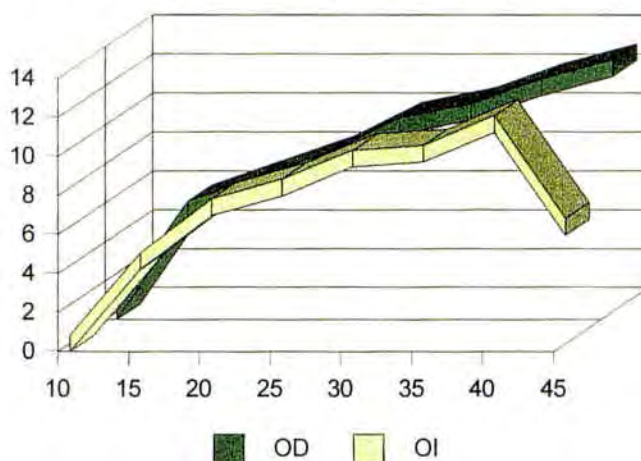
IMPLANTE I / MEDICION DEL FLUJO > 7 DIAS

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	5,25	6,50	7,75	9,50	10,25	11,50	12,50
OI	0	4,25	7,00	8,00	9,50	9,75	11,25	6,00

IMPLANTE II / MEDICION DEL FLUJO > 7 DIAS

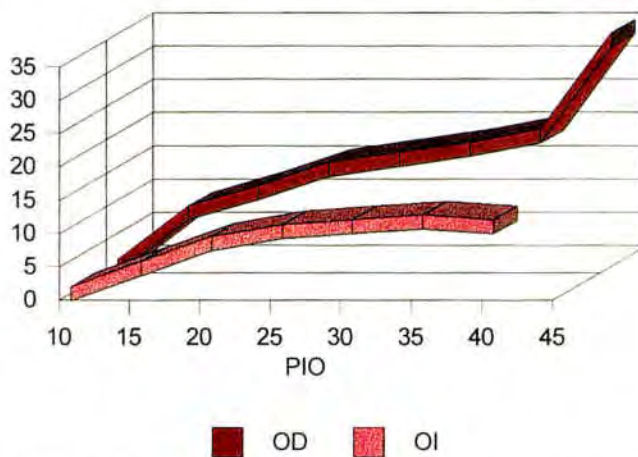
PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
OD	0	8,00	11,00	14,50	16,00	17,50	19,50	34,00
OI	0	3,75	7,50	9,25	10,00	10,75	10,00	-

## Implante I >7 días



**Ilustración 29.** A partir de la primera semana postoperatoria, los flujos de salida de los ojos portadores de implante I (OD) son muy similares a los flujos de salida de los ojos control (OI).

## Implante II >7 días



**Ilustración 28.** Los ojos portadores de implante Tipo II (OD) siguen presentado flujos de salida mayores que los ojos control (OI), a partir de la primera semana postoperatoria.

La comparación entre los ojos intervenidos y los ojos control para los distintos implantes medidos a partir de la primera semana de la intervención pone de manifiesto la falta de diferencias significativas entre los ojos portadores de implante tipo I y los ojos control (tabla XVIII). Los ojos de los conejos portadores de implante tipo II sí seguían mostrando diferencias significativas al comparar los flujos obtenidos entre los ojos intervenidos y los ojos control (tabla XIX).

Tabla XVIII. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a partir de una semana postoperatoria, a presiones fijas en los ojos portadores de tubo simple de silicona (implante I) con ojos control.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	0.058	0.889	0.919	0.824	0.681	1	-

Tabla XIX. Valores de p para la comparación de los flujos de salida medidos a partir de una semana postoperatoria, a presiones fijas, en los ojos portadores de implante de tubo de silicona adaptado a placa acrílica (implante II), con los ojos control.

10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	25 mmHg	30 mmHg	35 mmHg	40 mmHg	45 mmHg
-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.002	0.085	-

Los valores reales de flujo para el implante tipo I y tipo II durante la primera semana postoperatoria y a partir de ella vienen expresados en la tabla XX y XXI. Estos valores se han calculado a partir de las tabla de conversión del micromedidor (véase Apéndice) y el factor de conversión 0.31.

Tabla XX. Valores de las medianas del caudal durante la primera semana postoperatoria, de los ojos portadores de implante de drenaje y de los ojos control expresados en sus valores reales en ml/mín.. a partir del coeficiente de conversión 0.31. Arriba se expresan los flujos obtenidos en los ojos derechos portadores de implante tipo I, debajo, los valores de los flujos obtenidos en los ojos derechos portadores del implante tipo II.

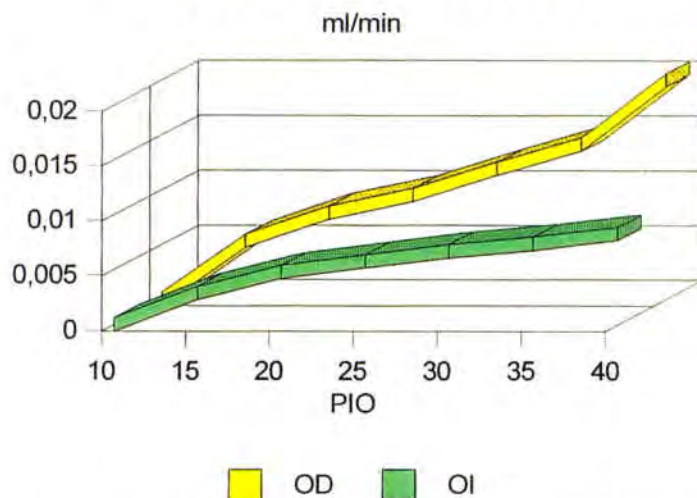
Implante tipo I. < 1 semana postoperatoria ml/mín.							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0,0053	0,0079	0,0095	0,0119	0,0141	0,02
OI	0	0,0029	0,0048	0,0058	0,0067	0,0074	0,0083

Implante tipo II, < 1 semana postoperatoria ml/mín.							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0,0045	0,0088	0,0105	0,0132	0,0164	0,0177
OI	0	0,0029	0,0051	0,0053	0,0062	0,0067	0,0079

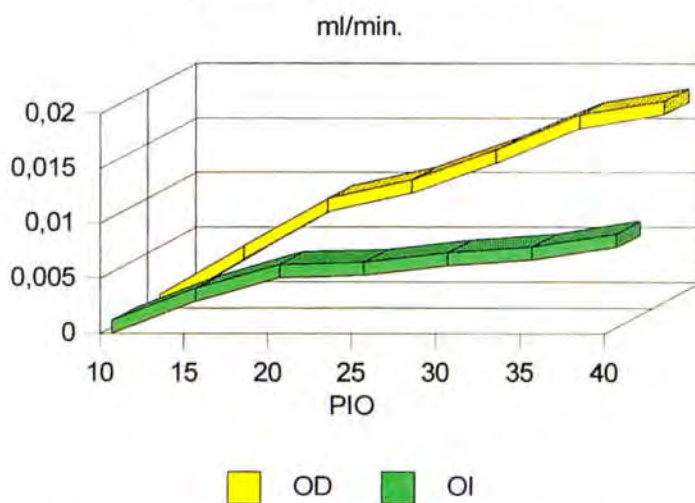


## Implante I <1 sem



**Ilustración 30.** Valores de los flujos de salida en ml/mín. para los ojos portadores de implante tipo I (OD) y sus ojos control (OI) durante la primera semana postoperatoria.

## Implante II <1 sem



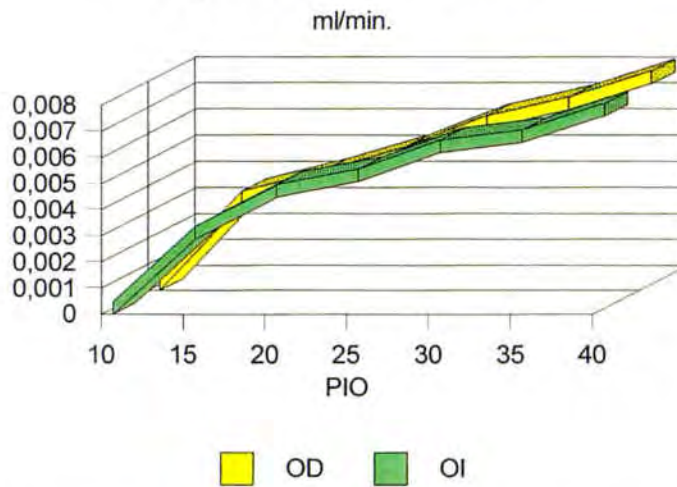
**Ilustración 31.** Valores de los flujos de salida en ml/mín.. Para los ojos portadores de implante tipo II (OD) y sus ojos control (OI), durante la primera semana postoperatoria.

Tabla XXI. Valores de las medianas del caudal a partir de la primera semana postoperatoria, de los ojos portadores de implante de drenaje y de los ojos control expresados en sus valores reales en ml/mín.. a partir del coeficiente de conversión 0.31. Arriba se expresan los flujos obtenidos en los ojos derechos portadores de implante tipo I, debajo, los valores de los flujos obtenidos en los ojos derechos portadores del implante tipo II.

Implante tipo I > 1 semana postoperatoria ml/mín.							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0,0033	0,0041	0,005	0,0062	0,0069	0,0079
OI	0	0,0029	0,0045	0,0051	0,0062	0,0066	0,0076
Implante tipo II > 1 semana postoperatoria ml/mín.							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0,0051	0,0074	0,010	0,0125	0,0143	0,018
OI	0	0,0028	0,0048	0,0060	0,0067	0,007	0,0067

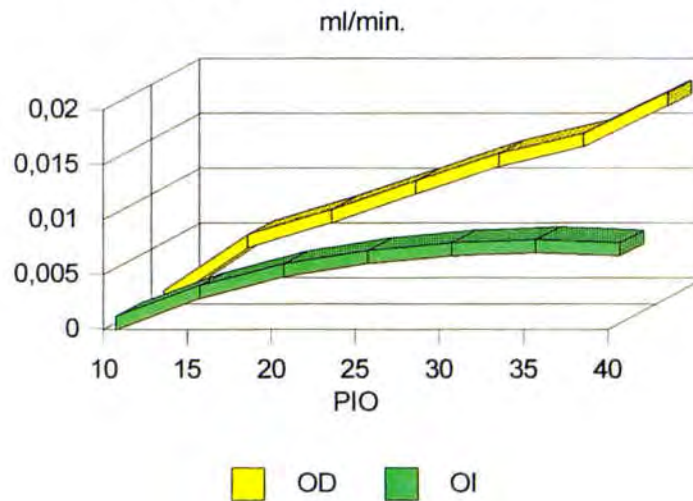
A partir de estos valores se ha podido calcular la facilidad de salida C para estos ojos estudiados durante la primera semana postoperatoria y a partir del día diez (Tabla XXII). Vemos como los valores de C de los ojos portadores de implante tipo I se igualan a los valores de los ojos control más allá del décimo día postoperatorio.

## Implante I >1 sem



**Ilustración 33.** Valores de los flujos de salida en ml/mín. para los ojos portadores de implante tipo I y sus ojos control a partir de la primera semana postoperatoria.

## Implante II >1 sem



**Ilustración 32.** Valores de los flujos de salida en ml/mín. de los ojos portadores de implante tipo II y sus ojos control, a partir de la primera semana postoperatoria.

Valores de C calculados a partir de las medianas de los flujos expresados en  $\mu/\text{mín.}/\text{mmHg}$ .

"C" $\mu/\text{mín.}/\text{mmHg}$ Implante tipo I < 1 semana postoperatoria							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0.35	0.39	0.38	0.39	0.40	0.5
OI	0	0.19	0.24	0.23	0.22	0.21	0.2

"C" $\mu/\text{mín.}/\text{mmHg}$ Implante tipo II < 1 semana postoperatoria							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0.3	0.44	0.42	0.44	0.46	0.44
OI	0	0.19	0.25	0.21	0.20	0.19	0.19

"C" $\mu/\text{mín.}/\text{mmHg}$ Implante tipo I > 1 semana postoperatoria							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0.22	0.20	0.20	0.20	0.19	0.19
OI	0	0.19	0.22	0.20	0.20	0.18	0.19

"C" $\mu/\text{mín.}/\text{mmHg}$ Implante tipo II > 1 semana postoperatoria							
PIO	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	0.34	0.37	0.43	0.41	0.40	0.45
OI	0	0.18	0.24	0.24	0.22	0.2	0.16

Los resultados de las comparaciones de las medianas de los flujos entre los distintos tipos de implante, implante de tubo simple (tipo I), e implante tubo-placa (tipo II), durante la primera semana, vienen expresados en la tabla XXIII. En los estudios realizados durante la primera semana no existen diferencias significativas en el flujo de salida entre el implante tipo I y el implante tipo II, para ninguna de las presiones intraoculares a las que se efectuaron las mediciones (tabla XXIV).

Tabla XXIII. Valores de las medianas de los flujos obtenidos con el implante tipo I y el implante tipo II para las mismas presiones intraoculares, estudiadas durante la primera semana postoperatoria.

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
I	0	8,25	11,5	13,25	15,5	17,25	21,5	-
II	0,5	7	12,5	14,25	16,5	19	20	20,5

Tabla XXIV. Valores de p para la comparación de las medianas de los flujos obtenidos con el implante tipo I y con el implante tipo II durante la primera semana postoperatoria.

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
p	0.519	0.363	0.516	0.364	0.605	0.605	0.330	-

Los resultados obtenidos de la misma comparación entre los distintos tipos de implante a partir de la semana de su colocación en el espacio subconjuntival muestran que, a partir de la primera semana postoperatoria existen diferencias significativas entre los flujos obtenidos a través de los implantes tubo-placa y los flujos obtenidos con los tubos simples de silicona (tabla XXV).

Tabla XXV. Valores de p para la comparación de las medianas de los flujos obtenidos con el implante tipo I y con el implante tipo II a partir de la primera semana postoperatoria.

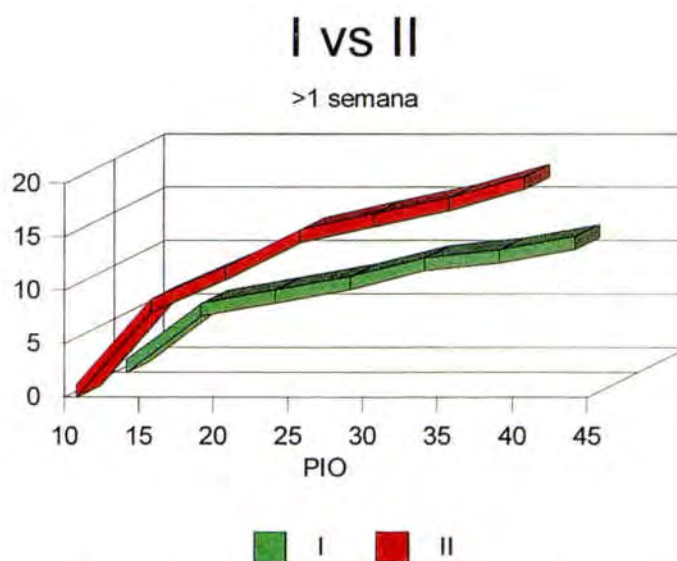
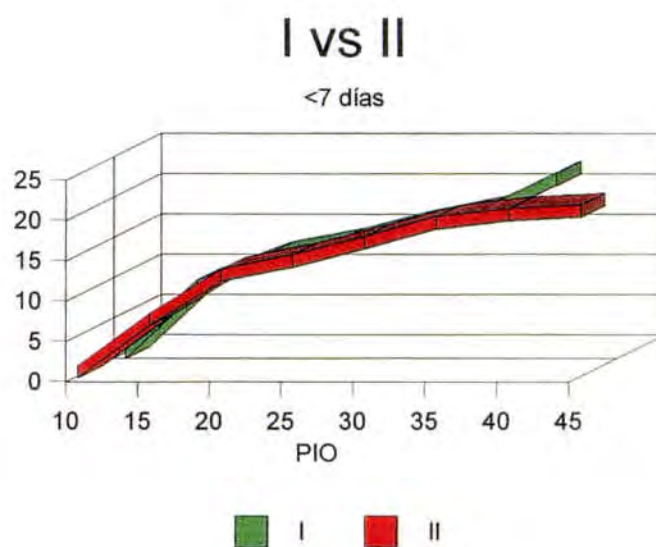
PIO	10	15	20	25	30	35	40	45
	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
p	-	0.053	0.030	0.005	0.024	0.019	0.058	0.317



Las medianas de los valores para los distintos tipos de implante vienen expresadas en la tabla XXVI. Observamos que los valores de los flujos obtenidos con los implantes portadores de placa de silicona son más altos que los obtenidos con el tubo simple de silicona, y estas diferencias son significativas para todas las presiones a las que hemos estudiado los flujos de salida.

Tabla XXVI. Valores de las medianas de los flujos obtenidos con el implante tipo I y el implante tipo II para las mismas presiones intraoculares, estudiadas a partir de la primera semana postoperatoria.

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
I	0	5,25	6,50	7,75	9,50	10,25	11,50	12,5
II	0	8,00	11,00	14,50	16,00	17,50	19,50	34



**Ilustración 35.** Valores de las medianas de los flujos de salida para los ojos portadores de implante tipo I y Tipo II a partir de la primera semana postoperatoria.

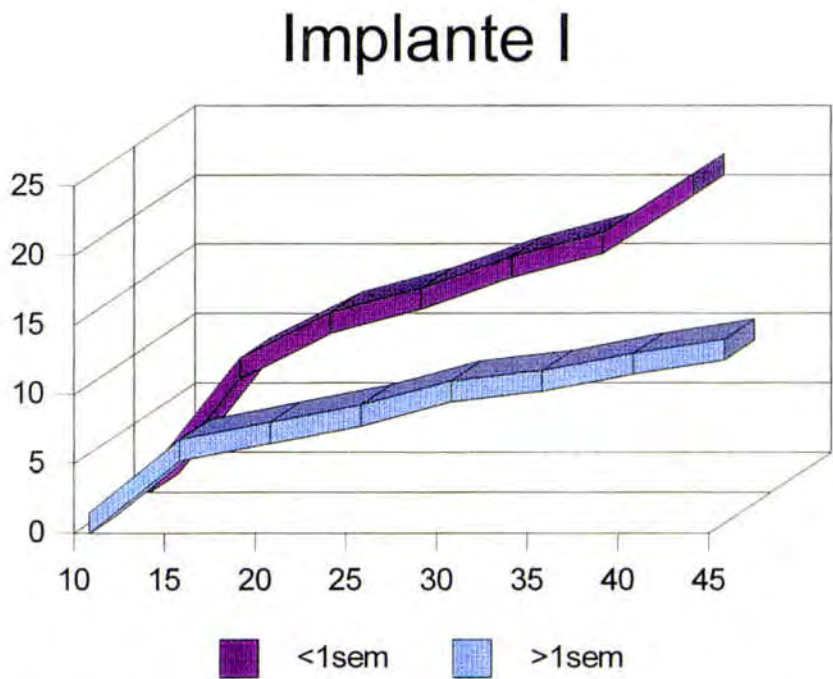
Los resultados de la comparación de los flujos obtenidos a través del tubo simple entre la primera y la segunda semana postoperatoria vienen expresados en la tabla XXVII. Podemos observar que existen diferencias significativas entre los valores de los flujos de salida durante la primera y la segunda semana postoperatoria. Los valores de las medianas de los flujos obtenidos a través del tubo simple son más altos durante la primera semana (tabla XXVIII).

Tabla XXVII. Valores de p para la comparación de las medianas de los flujos obtenidos con el implante tipo I durante la primera semana postoperatoria y a partir de la primera semana postoperatoria.

PIO	10	15	20	25	30	35	40	45
	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
p	-	0.010	0.010	0.011	0.010	0.010	0.389	0.046

Tabla XXVIII. Valores de las medianas de los flujos obtenidos con el implante tipo I durante la primera semana y a partir de la primera semana postoperatoria.

PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40	45
<1sem	0	8,25	11,50	13,25	15,50	17,25	21,50	-
>1sem	0	5,25	6,50	7,75	9,50	10,25	11,50	12,50



**Ilustración 36.** Medianas de los valores de los flujos de salida para los ojos portadores de implante tipo I durante y a partir de la primera semana postoperatoria.

#### 4.3.5. Estudio del flujo según la presencia de sistema valvulado o no en el implante.

En las tablas XXIX y XXX están contrastados los valores de los flujos de salida de los ojos portadores de implante de Molteno pediátrico y válvula de Krupin para los experimentos realizados durante la primera semana postoperatoria y a partir de ella.

Tabla XXIX. Valores de los flujos en la escala del micromedidor en los ojos portadores de implante de Molteno pediátrico y válvula de Krupin para presiones fijas durante la primera semana postoperatoria.

<1 sem	10	15	20	25	30	35	40	45
Molteno	0,1	0,15	9	13,5	15,5	18,5	17	-
Krupin	1	10	13,5	22	23	28	37	-

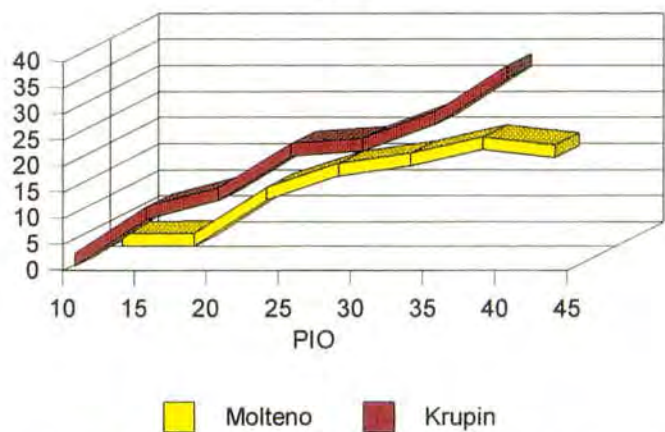
Tabla XXX. Valores de los flujos de los flujos en la escala del micromedidor en los ojos portadores de implante de Molteno pediátrico y válvula de Krupin para presiones fijas a partir de la primera semana postoperatoria.

>1 sem	10	15	20	25	30	35	40	45
Molteno	0,1	6	10	12,2	15	17,5	20	-
Krupin	0,1	13	13,5	16	16	17,5	19,5	-



# Molteno vs Krupin

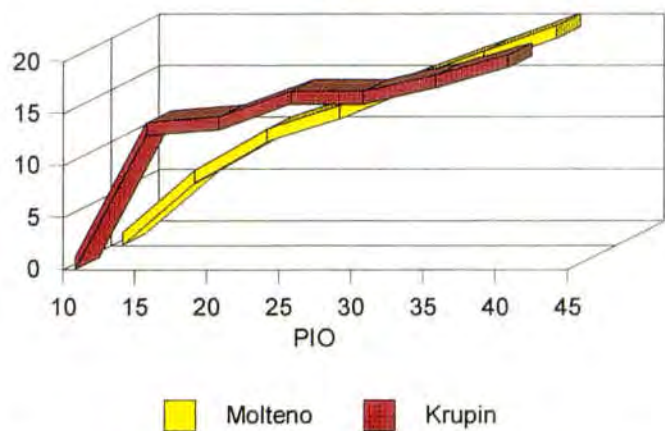
<1sem



**Ilustración 37.** Valores de las medianas de los flujos obtenidos a través de los implantes de Molteno pediátricos y las válvulas de Krupin en las mediciones realizadas durante la primera semana postoperatoria.

# Molteno vs Krupin

>1 sem



**Ilustración 38.** Valores de las medianas de los flujos obtenidos a través de los implantes de Molteno pediátricos y las válvulas de Krupin en las mediciones realizadas a partir de la primera semana postoperatoria.

#### 4.3.6. Lecturas inversas.

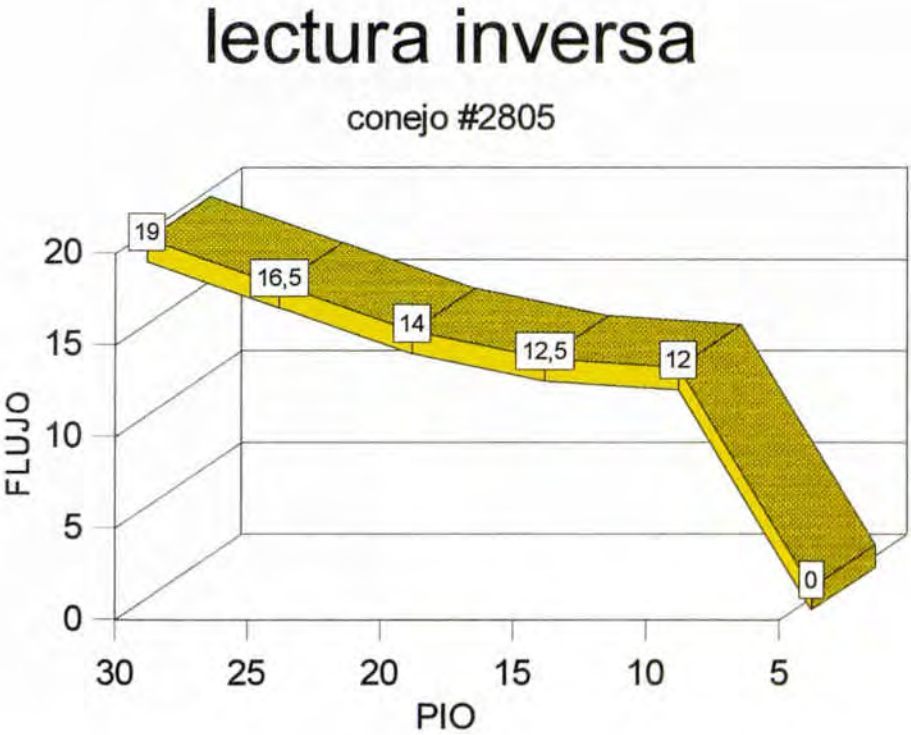
##### 4.3.6.1. Lecturas inversas en un circuito con un punto de fuga.

En el instante en que se desciende el gotero, la presión de perfusión es menor a la entrada que a la salida del micromedidor de flujo y el paso de líquido a través del micromedidor cesa. Debido a que la vía de paso a través del este último es unidireccional, el suero no puede cambiar de sentido. El circuito toma dos presiones distintas, una baja antes de llegar al micromedidor, y otra mas alta mas allá del micromedidor, que no es sino la presión previa mantenida porque el sistema está cerrado.

##### 4.3.6.2. Lectura inversa en el animal de experimentación.

Se realizó una lectura inversa, descendiendo progresivamente la presión de perfusión desde 30 mm de Hg hasta 5 mm de Hg. Los resultados de los valores de los flujos se expresan en la tabla XXXI. En la tabla XXXII pueden observarse las diferencias que existe entre la lectura de los flujos de salida a medida que aumentamos la

presión intraocular en el ojos del conejo contrastadas con las lecturas realizadas a medida que descendemos la presión de perfusión.



**Ilustración 39.** Cálculo del flujo de salida a presiones de perfusión decrecientes. A partir de 10 mm de Hg se observa una disminución brusca del flujo de salida que pone de manifiesto el cierre del sistema valvulado.

Tabla XXXI. Lectura inversa en el animal de experimentación. Valores del flujo de salida del conejo n° 2805 (lecturas del micromedidor) calculados desde la presión de perfusión de 30 mm de Hg hasta 5 mm de Hg.

conejo n° 2805 (Krupin)	
PIO mmHg	lectura micromedidor
5	0
10	12
15	12,5
20	14
25	16,5
30	19

Tabla XXXII. Valores de los flujos de salida del conejo n° 2805 expresados en  $\mu\text{l}/\text{min}..$ . Los cálculos se han realizado utilizando el coeficiente de regresión de 0,31. En la columna de la izquierda se exponen los caudales según la medición ascendente y en la columna de la derecha los valores que se obtuvieron al descender la presión gradualmente inmediatamente después en el mismo experimento. Desde la presión de 45 mm de Hg se provocó una disminución de presión de perfusión directamente a 30 mm de Hg. Las medidas que se han obviado se han marcado con un guión.

conejo n° 2805 (implante de Krupin)		
lectura día 28		
PIO mmHg	Flujo ascendente $\mu\text{l}/\text{min}..$	Flujo descendente $\mu\text{l}/\text{min}..$
5	-	0
10	0	8,38
15	5,16	8,70
20	8,38	10,32
25	10,32	13,22
30	12,58	16,45
35	14,35	-
40	17,09	-
45	45,80	

4.3.7. Estudio de la validez de la toma de presión como medida indirecta del flujo de salida a través del implante.

Se realizaron controles tensionales con el pneumotonómetro antes de la cirugía y posteriormente el día que se realizó la medición de flujo en el momento previo al experimento.

Las presiones intraoculares de los ojos derechos intervenidos quirúrgicamente, presentaban diferencias significativas al compararlas con las presiones intraoculares de los ojos izquierdos control, en todos los conejos que habían sido estudiados durante la primera semana ( $p=0.0022$ ). Igualmente, la presión intraocular del ojo intervenido en el momento de la medición del flujo al cabo de una semana, presentaba diferencias significativas al compararla con la presión intraocular del mismo ojo en el momento preoperatorio ( $p=0.0021$ ). Al comparar los ojos control, observamos que los valores de la presión intraocular el día de la intervención no presentaban diferencias significativas con los valores de la presión intraocular tomados el día de la medición del flujo, la primera semana postoperatoria ( $p=0.0972$ ).



Al separar los conejos por el tipo de implante, observamos que, durante la primera semana, para los conejos portadores de implante tipo I, las presiones intraoculares del ojo derecho presentaban diferencias significativas al compararlas con las presiones del ojo izquierdo ( $p=0.0431$ ). De la misma forma, las presiones de los ojos derechos intervenidos presentaban diferencias significativas al compararlas con las presiones de los mismos ojos previas a la cirugía ( $p=0.0277$ ). Al comparar las presiones preoperatoria y postoperatoria de los ojos control correspondientes a los conejos portadores de implante tipo I perfundidos durante la primera semana postoperatoria, no se observaron diferencias significativas ( $p=0.9165$ ).

Para los ojos portadores de implante tipo II y medidos durante la primera semana postoperatoria: la comparación de la presión intraocular de los ojos derechos intervenidos y los ojos izquierdos controles, presentó diferencias significativas ( $p=0.0117$ ). La comparación entre las presiones de los ojos derechos portadores de implante tipo II durante la primera semana postoperatoria, con las presiones de los mismos ojos derechos en el momento previo a la cirugía, presentó diferencias significativas ( $p=0.0117$ ). La comparación de las presiones intraoculares en el momento previo a la cirugía y durante

la primera semana postoperatoria de los ojos control correspondientes, los ojos izquierdos de los conejos portadores de implante tipo II, no presentaba diferencias significativas ( $p=0.3454$ ).

Para los ojos en los que se estudió el flujo a partir de la primera semana postoperatoria, los resultados de la comparación de las presiones intraoculares fueron los siguientes: para los ojos portadores de implante tipo I, las presiones intraoculares de los ojos derechos no presentaban diferencias significativas al compararlas con los ojos izquierdos de los mismos conejos ( $p=0.1088$ ). Tampoco fueron significativas las diferencias entre las presiones de los ojos derechos preoperatorias y postoperatorias ( $p=0.2012$ ). La comparación entre las presiones preoperatoria y postoperatoria de los ojos control pertenecientes a aquellos conejos portadores de implante tipo I y estudiados a partir de la primera semana postoperatoria, no presentaron diferencias significativas ( $p=0.1797$ ).

Para los ojos portadores de implante tipo II y cuyo flujo se estudió a partir de la primera semana postoperatoria, los resultados de las presiones intraoculares fueron los siguientes. La comparación entre las presiones de los ojos derechos y los ojos izquierdos

a partir de la semana postoperatoria, presentó diferencias significativas ( $p=0.007$ ). La comparación entre las presiones intraoculares preoperatorias y postoperatorias de los ojos derechos portadores de implante tipo II presentó diferencias significativas ( $p=0.0077$ ). En cambio las presiones intraoculares preoperatorias y postoperatorias de los ojos izquierdos control, correspondientes a los conejos portadores de implantes tipo II y estudiados a partir de la primera semana no presentó diferencias significativas ( $p=0.2049$ ).

#### 4.3.8. Estudio anatomopatológico:

Se remitió para estudio la porción del globo ocular de cada conejo que había alojado el implante de drenaje, junto con una porción corneal y límica que señalaba la entrada en el globo ocular del tubo del implante. Se extrajeron los dispositivos de drenaje en todas las piezas a excepción de un caso portador de un tubo simple, que se dejó en la muestra para poder seccionar todo el recorrido subconjuntival del tubo y practicar los cortes con mayor facilidad.

##### 4.3.8.1. Anatomía macroscópica:

Macroscópicamente se puede observar que, en todos los casos en los que el implante alojado era del tipo II, o sea implante tubo-placa de Molteno o de Krupin, el tejido conjuntivo-tenoniano había formado una cápsula alrededor de la silicona de la placa. En aquellos casos en los que el implante se había mantenido por más tiempo, la cápsula parece ser más gruesa y definida del resto del tejido circundante. Su aspecto es liso, brillante y de color blanco. Se comunica con la cámara anterior por un túnel de

características parecidas, liso, blanco y brillante. Este túnel parece ser una reacción tisular al tubo de silicona introducido en la cámara anterior del conejo, que comunica la placa de silicona con el interior del globo ocular. Macroscópicamente no observamos diferencias entre las cápsulas formadas alrededor de los implantes de Molteno pediátricos y las válvulas de Krupin.

En los ojos portadores de implante de tubo simple sin placa de silicona, las distintas estructuras son mas difíciles de diferenciar. En aquellos ojos que habían alojado el tubo durante periodos largos de tiempo, entre 21 y 28 días, se objetiva la existencia de un túnel a lo largo del recorrido del tubo de silicona. En estos casos, el extremo externo del tubo no termina en ampolla alguna. El tejido conjuntivo-tenoniano parece sellar el extremo externo del tubo, rodeándolo herméticamente.

En aquellos ojos en los que el tubo de silicona se mantuvo 15 días, si bien los tejidos parecen menos organizados, tampoco se objetivaba la existencia de ampolla macroscópica. Todos aquellos ojos que habían alojado un tubo simple de silicona por poco tiempo, tres a siete días, mostraban tejidos fácilmente despegables con la presencia de ampollas de aspecto similar a las conseguidas con una trabeculectomía simple.

En todos los casos pudimos comprobar que la entrada del tubo del implante en la cámara anterior había sido realizada en el ángulo camerular, sin lesionar el iris en su inserción.

#### 4.3.8.2. Microscopia óptica:

##### 4.3.8.2.1. Implante tipo I (Tubo simple):

Las piezas correspondientes a los ojos portadores de tubos simples de silicona mostraban en común un trayecto peritubular formado por tejido fibroso y leucocitos eosinófilos. El tejido fibroso que rodea al tubo muestra fibroblastos fusiformes de aspecto normal. Las piezas correspondientes a ojos portadores del tubo durante 3 días muestran un espacio pequeño al terminar el extremo externo del tubo. Esta cavidad en el extremo terminal del tubo está compuesta por tejido tenoniano y tejido fibroso poco organizado. En un caso de 15 días de evolución se observa la presencia de una pequeña pseudocápsula al final del trayecto del tubo. Esta pseudocápsula parece formada por el simple condensación de fibroblastos.



#### 4.3.8.2.2. Implante tipo II (tubo-placa):

Los hallazgos microscópicos de los implantes de Molteno y Krupin muestran características diferenciales entre si.

Los ojos portadores de implante de Molteno muestran la formación de una pseudocápsula compuesta por tejido fibroso y fibroblastos con algún vaso sanguíneo. La compactación de fibroblastos en el borde interno en contacto con la placa de silicona forma el límite de esta pseudocápsula. El tejido fibrótico rodea el implante por ambos lados, y está bien diferenciado del tejido conjuntivo-tenoniano y de la esclerótica circundante. Aparte de monocitos, histiocitos y fibroblastos, en algunos casos encontramos alguna célula de inflamación aguda, concretamente algún leucocito eosinófilo y más esporádicamente algún polimorfonuclear. Pero esta mínima reacción inflamatoria parece limitada al área donde se encuentran las suturas de nylon. La célula predominante en la reacción colágena y proliferativa alrededor de la placa de silicona es el fibroblasto y el histiocito. A medida que nos acercamos al borde externo de la misma, aproximándonos hacia la esclerótica, los monocitos pasan a histiocitos y en la periferia encontramos una mayoría de fibroblastos. La malla colágena que se va formando

alrededor de la placa parece más madura en los extremos laterales de los implantes. En las áreas próximas a los bordes de la placa de silicona, el tejido colágeno parece más evolucionado, grueso y con una disposición más ordenada. También podemos observar que la cápsula es mas gruesa en su cara conjuntival que en su cara escleral. En uno de los casos, portador de un implante de Molteno de quince días de evolución, podemos observar una pequeña capa de epitelio que invade la superficie interna de la pseudocápsula a partir de una sutura límbica.

El tejido que rodea las válvulas de Krupin presenta una estructura similar a la observada en los implantes de Molteno, con la presencia de un tejido fibroso más estructurado y maduro en los extremos del implante y menos organizado en la porción central. La porción en contacto con el tejido conjuntivo-tenoniano es mas gruesa que la cápsula del lado escleral. Se aprecian fibroblastos e histiocitos en toda la malla de colágeno, distribuidos de forma similar a la observada en los implantes de Molteno, pero la presencia de células inflamatorias es constante. En todos los casos de implante de Krupin observamos una reacción inflamatoria difusa, compuesta mayoritariamente por leucocitos eosinófilos y muy pocos polimorfonucleares. Esta reacción inflamatoria es más intensa en aquellos casos operados más recientemente, entre el tercer y décimo

día postoperatorio. En las muestras de los ojos portadores de implante de Krupin de quince y veintiocho días de evolución, la presencia de leucocitos eosinófilos aunque constante, es mucho menos importante. En estas piezas de larga evolución, observamos la presencia de células epiteliales que recubren la cápsula en su cara interna (conejo 2805). Este tejido epitelial parece provenir de la zona de sutura conjuntival en la zona del limbo. Al aumentar el número de cortes, se aprecia que esta invasión epitelial no es completa, dejando zonas sin epitelizar en las áreas más distantes de la sutura.

## V/ DISCUSIÓN

### 5.1. Medición de flujo. Cálculo del flujo a través del punto de fuga.

Los resultados del estudio del funcionamiento del micromedidor muestran que, si bien el aparato no es exacto, su desviación es constante y predecible. Todas las tomas se distribuyen a lo largo de una recta, cuya fórmula es:

$$Q_m = 0.000159 + (0.33 \times Q_p)$$

o lo que es lo mismo

$$Q_p = (Q_m - 0.000159) \div 0.33$$

donde  $Q_p$  es el flujo real que buscamos y  $Q_m$  es el valor del flujo calculado a través del micromedidor. De esta forma, podemos calcular el caudal real del fluido  $Q_p$ , a través de los datos obtenidos por el micromedidor.

Dado que los experimentos de perfusión se pretendían llevar a cabo en los ojos de conejos pigmentados, se realizó un calibrado imitando el circuito que se iba a utilizar en el ojo del conejo. La punta de un dedo de guante rellena con suero fisiológico se utilizó como símil

del ojo del conejo, ya que se requería de un contenedor que tuviera las paredes con cierta elasticidad. La elasticidad de las paredes podía añadir algún cambio en los resultados de la prueba. Tras siete experimentos de comprobación (experimentos. #5 al #11) observamos que la distribución también era lineal, con un coeficiente de correlación ligeramente menor que en la prueba anterior (0.31). Esta disminución en el coeficiente de correlación de Spearman se debe en gran parte a la gran desviación de un dato que no fue excluido del estudio (ver experimento #7 datos marcados con asterisco. Tabla II).

Observamos que el uso de la misma punta de guante con el mismo poro para varios experimentos seguidos provocaba una disminución progresiva en el flujo; tanto en los valores del caudal recogido por peso, como los valores medidos a través del micromedidor (experimento #8, tabla II). Esta disminución del caudal se debía a que el fluido utilizado era suero fisiológico. La evaporización de la gota antes de desprenderse y caer, provocaba un cúmulo de sales que iba obstruyendo el extremo de la cánula, que era sumamente fino. Esto provocaba una obstrucción parcial de la cánula y una disminución del caudal. Tras corregir el fallo y utilizar un nuevo receptáculo con una nueva cánula para cada experimento pudimos corregir el error.



A la vista de los resultados, se desprende que el método utilizado para el cálculo del flujo es reproducible y podemos calcular el flujo con fiabilidad aplicando el coeficiente de regresión 0.31.

## 5.2. Cálculo de flujo a través de un tubo con o sin placa en el animal de experimentación.

Estudios previos han descrito diferencias de suma importancia en la anatomía del conejo que han hecho de este animal un modelo inapropiado a la hora de estudiar la cirugía filtrante del glaucoma. La presencia de una posición anterior del cuerpo ciliar con la adherencia de los procesos ciliares a la cara posterior del iris en casi toda su extensión hasta llegar a un milímetro del borde pupilar, hace imposible realizar una iridectomía periférica sin una hemorragia intraocular severa<sup>353</sup>. Por otro lado, esta disposición de los procesos ciliares obliga a su resección cada vez que se practica una iridectomía<sup>354</sup>. Esta ablación ciliar, puede provocar cambios tensionales que invaliden cualquier medición que se quiera realizar sobre la efectividad de la cirugía filtrante. Por este motivo, los estudios realizados hasta el momento sobre la permeabilidad de la fístula en el conejo, no utilizan la tensión ocular como parámetro de éxito de la cirugía y se basan en estudios de perfusión de la cámara anterior, sea con suero, fluoresceína o incluso tinta china; o bien, en la observación de los cambios provocados en la fístula por los fenómenos de cicatrización<sup>355, 356</sup>.

En nuestro estudio, no se requería en ningún momento la realización de una iridectomía periférica, por lo que el mayor inconveniente del uso del conejo como modelo experimental quedaba obviado. Los motivos por los que escogimos el conejo como animal de experimentación fueron (1) su bajo precio, (2) su fácil manutención, (3) los mínimos requerimientos de espacio en el estabulario, (4) la docilidad y facilidad de manejo, y, (5) la existencia de estudios previos sobre la cirugía filtrante que permitían conocer las etapas de la cicatrización en la trabeculectomía y similares.

La primera dificultad que nos encontramos a la hora de utilizar el conejo como animal de experimentación para este estudio fue el tamaño del ojo. En el conejo albino de Nueva Zelanda el globo ocular es pequeño en relación con el cuerpo, por lo que introducir un tubo en cámara anterior presentaba problemas de espacio. El contacto del tubo con la cornea no era un problema, ya que el endotelio corneal tiene capacidad mitótica y ello prevenía la aparición de un edema corneal. Pero el contacto con el iris u otras estructuras provocaban reacciones fibrinoides que, sumadas a las propias de la cirugía hipotensora, provocaban un taponamiento del orificio interno del implante. Por otro lado, este conejo albino presenta una cápsula de Tenon redundante y muy adherente, lo que lo hace muy difícil de

manejar quirúrgicamente. La disposición de la vascularización conjuntival obliga a que la cirugía extraocular en este tipo de conejos sea mucho más sangrante. Por este motivo, escogimos conejos pigmentados para el estudio. Los conejos pigmentados holandeses no sólo tienen los ojos mucho mayores con respecto al peso corporal, sino que también presentan mucha menor cápsula de Tenon. La cirugía conjuntival es mucho más parecida a la realizada en humanos, permitiendo la implantación de tubos y dispositivos de drenaje con facilidad y con un mínimo sangrado. Por último, cabe destacar la alta resistencia física de los conejos pigmentados. La resistencia a la anestesia, a las infecciones y a las condiciones físicas difíciles es mucho mayor en los conejos pigmentados que en los albinos. Aún así, uno de los conejos falleció a la semana sin clarificarse la causa de la muerte. Era portador de un implante de Krupin y todavía no había sido sometido al estudio del flujo.

Aparte del fallecimiento de un conejo, otra de las causas de exclusión del estudio fue la movilización del implante. En dos conejos encontramos que el tubo simple que se había suturado a la esclerótica se había desprendido y se había deslizado hacia la cámara anterior. En el tercer caso nos encontramos con una retracción conjuntival y consecuente extrusión de la válvula de Krupin con la

movilización de la misma. Todo hace pensar que la implantación de tubos simples es mas difícil, porque su fijación a la esclerótica es más insegura. La falta de una placa acrílica que de alguna manera frene el desplazamiento del tubo, hace de este sistema un implante menos estable. En el caso de la extrusión, no nos sorprendimos, ya que es una de las complicaciones más frecuentes del uso de implantes en la oftalmología<sup>357,358</sup>. En cuanto a los casos que tuvieron que excluirse por la presencia de fugas en el sistema, se debía principalmente a la falta de profundización de la anestesia. Cuando la duración del experimento era mayor de la esperada, o bien el conejo no estaba profundamente dormido, el mínimo parpadeo provocaba la movilización de las agujas insertadas en la cámara anterior. Esto producía la pérdida de estanqueidad del sistema o simplemente aumentaba la holgura del orificio en la cornea. Si bien era difícil valorar la existencia de la fuga por ser ésta mínima, observábamos un aumento del flujo de salida inmediatamente después de la movilización del animal, aumento no explicable por otro motivo. En la mayoría de los casos fuimos capaces de constatar la fuga acercando una hemosteta a la entrada corneal y observando como conseguía empaparse de suero fisiológico.

La reproducibilidad de las lecturas con el micromedidor queda constatada por el hecho de que el grupo

control presenta resultados homogéneos durante todo el estudio. Por otro lado, la comparación de los grupos control estudiados antes y después de la primera semana postoperatoria demuestra que no existían diferencias significativas entre los dos grupos para cada presión estudiada (Tabla III).

Al juzgar los resultados a primera vista, podemos apreciar que, los ojos derechos portadores de implante de drenaje, presentan más flujo de salida que los ojos control, pero este caudal disminuye a medida que aumenta el tiempo postoperatorio (tabla IV). Estos resultados, ponen de manifiesto que la efectividad del implante va disminuyendo progresivamente. Durante la primera semana postoperatoria, los ojos portadores de implante presentan flujos superiores a los ojos control, y estas diferencias son marcadas (tabla V). Podemos decir que el ojo intervenido ha aumentado el flujo de salida debido a la introducción de un implante. Al estudiar las curvas de flujo/presión, apreciamos que en los ojos intervenidos y portadores de implante, las variaciones de presión modifican significativamente el caudal dando una curva ascendente, que expresa el aumento del flujo con el incremento de presión, muy distinta de la curva obtenida con las medias de los valores de los ojos control. Estas



diferencias entre los ojos operados y los ojos control se mantienen, aunque con menor intensidad, durante la segunda semana postoperatoria, hasta llegar a las lecturas realizadas el día 21 y 28 del periodo postoperatorio, en donde estas diferencias desaparecen (tablas VI y VII). A partir del día 21, el ojo portador de implante presenta un flujo similar al no operado. En este momento del periodo postoperatorio, ya no se encuentran diferencias en la respuesta por ojo, mostrando un paralelismo de las gráficas flujo/presión. El factor tiempo parece ser un factor influyente en el flujo de salida de los ojos intervenidos, ya que los incrementos en el flujo provocados por la introducción de un dispositivo de drenaje parecen desaparecer a partir de cierto periodo postoperatorio, mientras que los ojos control no presentan diferencias de comportamiento con el paso del tiempo.

Al desglosar los resultados obtenidos por tipo de implante, vemos que el comportamiento de los ojos portadores de tubo simple (implante tipo I) es sustancialmente distinto del resto de los implantes. Durante la primera semana postoperatoria los flujos obtenidos con uno u otro dispositivo de drenaje funcionan de forma similar (tablas XXIII y XXIV). En cambio, las mediciones de flujo realizadas del día 10 en adelante muestran un comportamiento diferente entre los dos tipos

de implante (tabla XXV), siendo mayores los flujos conseguidos en los ojos portadores del implante tipo II (tabla XXV). Estos resultados nos muestran que si bien durante los primeros días postoperatorios los dos tipos de implante aumentan el flujo de salida de forma similar, a partir de cierto momento postoperatorio, aparece una diferencia sustancial. Este cambio se puede objetivar al observar el comportamiento del implante de tubo simple comparado con sus ojos control, durante y a partir de la primera semana postoperatoria. Cuando comparamos el caudal de los ojos portadores de tubo simple antes y después del séptimo día postoperatorio, también observamos un comportamiento muy distinto (tabla XXVII). Los flujos de los ojos con un periodo postoperatorio de una semana o menos, presentan flujos mucho mayores que aquellos ojos con un seguimiento de más de siete días (tabla XXVIII).

Esta pérdida del efecto drenante del implante tipo I es tal, que los valores de los flujos de salida a partir de una semana, se hacen indistinguibles de los caudales de los ojos control (tabla XVII y XVIII). En cambio, mientras que estos dispositivos de drenaje disminuyen su capacidad evacuadora, los ojos portadores de implante tipo II siguen manteniendo un caudal superior a los ojos control (tabla XVII y XIX).

Esta disminución de la eficacia del implante coincide cronológicamente con los hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos de los ojos portadores de tubo simple de silicona, donde hemos podido apreciar la desaparición de la ampolla filtrante a partir del día 10 del periodo postoperatorio. Tejido colágeno con fibroblastos y algún eosinófilo parece cerrar el extremo externo del tubo, impidiendo la salida del acuoso y disminuyendo el caudal hasta valores similares a los ojos control no intervenidos.

Estos fenómenos también coinciden con las descripciones de las etapas de cicatrización del tejido en el espacio subconjuntival. Estudios experimentales ponen de manifiesto que la cicatrización tras la cirugía filtrante del glaucoma tiene patrones similares a los fenómenos de reparación de cualquier otro tejido<sup>359</sup>. Estos procesos cicatriciales también son similares cuando comparamos al microscopio electrónico conejos, gatos y monos<sup>360</sup>. Aún así parece ser que la cicatrización en el conejo es más rápida cuando se compara con otros animales utilizados como modelo experimental en la cirugía filtrante<sup>361, 362, 363, 364</sup>. Los trabajos de Seetner y Miller<sup>355, 256</sup> parecen coincidir en que el tiempo de cicatrización de una cirugía filtrante en los conejos es de aproximadamente 10 a 14 días para el primero y de 10 días para el segundo.

Estos autores observan la presencia de coágulos de fibrina ya al segundo día de la cirugía y una proliferación fibroblástica importante hacia el quinto día, para observar un cierre total de la fístula, completamente llena de tejido fibroblástico con engrosamiento del tejido conjuntival hacia el día 10. En nuestro estudio, la falta de funcionamiento de los implantes compuestos por un tubo simple de silicona en las pruebas de perfusión realizadas en el día 10 y 15, coinciden con los hallazgos de estos autores que valoraron el tiempo de cierre de fístulas como trabeculectomías y termoesclerectomías en animales similares. Asimismo, observamos que si bien los ojos portadores de tubo durante tres días ya presentaban coágulos de fibrina y reacción eosinófila alrededor del implante, los ojos que mantuvieron el dispositivo durante mas de diez días mostraban una cicatrización completa con la formación de una pseudocápsula de tejido fibroblástico de reducidas dimensiones. En base al tiempo de cicatrización que requirieron los ojos de los conejos portadores del implante tipo I para invalidar el funcionamiento del dispositivo de drenaje, podemos asertar, que si bien la introducción de un tubo en la cámara anterior mantiene la fístula abierta impidiendo el cierre de la entrada en el espacio camerular, los fenómenos de cicatrización naturales en este animal de experimentación bloquean la salida del fluido a través del tubo, eliminando

cualquier aumento en el flujo de salida que el implante pudiera añadir al propio de las vías trabeculares.

La experiencia clínica con el uso de tubos simples es amplia<sup>365,366,367,368</sup>. En un principio, Andreanos y col., en una serie de 34 ojos afectados de glaucoma neovascular y portadores de tubos simples de silicona subconjuntivales, consideran como complicación más frecuente la cicatrización conjuntival alrededor del extremo externo del tubo con normalización de la tensión intraocular entre el cuarto y quinto mes postoperatorio. Otros autores como Richards y Epstein también observaron el fracaso de la implantación de tubos debido a mecanismos de obstrucción del extremo externo del tubo. El hecho de que la totalidad de los tubos simples colocados en el animal de experimentación dejaran de funcionar al poco tiempo de su implantación, y de que algunos trabajos clínicos a largo plazo (Honrubia y col. 1984) pongan de manifiesto el control tensional con este sistema, hace pensar varias posibilidades: La primera es que el ojo conejo cicatrice más rápidamente que el ojo humano. Esta posibilidad parece plausible, pero no explica el fenómeno en su totalidad. El período de seguimiento en humanos portadores de tubo simple realizado por Honrubia y col. ha llegado a ser de hasta cinco años, tiempo suficiente para que actúen los fenómenos de cicatrización. Otro factor que explicaría el control tensional a largo



plazo de estos pacientes sería su patología de base. Todos los ojos estudiados presentaban glaucoma neovascular con retinopatía proliferativa, lo que hace pensar que a lo largo de su evolución pudieran presentar alteraciones de polo posterior que provocasen descensos tensionales independientes de la efectividad del tubo de drenaje. La introducción de los implantes de drenaje en el armamento terapéutico del paciente permite la supervivencia de ojos afectados de glaucoma neovascular que en otra situación habrían perecido debido al glaucoma absoluto. El hecho de que podamos alargar la vida de estos ojos controlando la presión conlleva la aparición de otras complicaciones que hasta ahora no se veían debido a la pérdida ocular por glaucoma absoluto. Hemos observado en nuestros pacientes diabéticos con glaucoma neovascular, en los que disminuimos la presión intraocular con éxito utilizando implantes de drenaje sin conseguir controlar el fenómeno proliferativo, que el índice de hemorragias vítreas es muy alto, y por ende el porcentaje de desprendimientos de retina y de cuerpo ciliar debido a la tracción de membranas es también muy elevado.

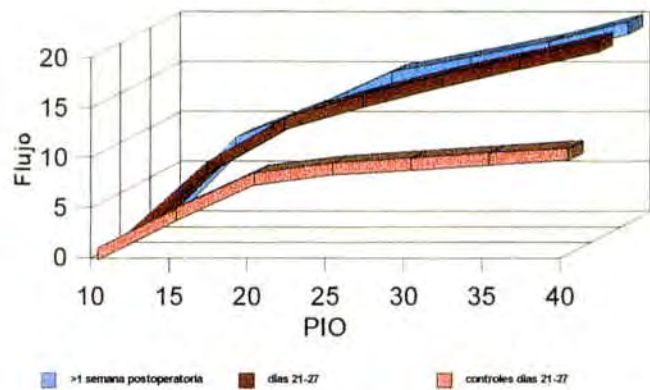
En cuanto al comportamiento de los implantes tubo-placa, al estudiar el implante tipo II, observamos que el aumento del flujo de salida con respecto a los ojos control



se mantiene durante todo el estudio. Las diferencias obtenidas durante la primera semana postoperatoria por el hecho de haber implantado un dispositivo de drenaje (tablas VIII y X) se mantienen durante la segunda semana postoperatoria (tablas XI y XIII), mostrando una curva ascendente en la que se aprecia que las variaciones de presión imprimen elevaciones en los flujos de salida, o sea una curva inclinada y ascendente. A partir del día 21 del periodo postoperatorio se observa que, si bien los valores de los flujos siguen siendo mucho mayores en los ojos portadores de implante que en los ojos control (tabla XIV), las diferencias estadísticas dejan de ser significativas (tabla XVI). Dado que estos valores obtenidos durante las mediciones realizadas a partir de la tercera semana postoperatoria son similares a las obtenidas en las mediciones realizadas durante los días 10-15, creemos que esta falta de significatividad al compararlas con los casos control se debe a la falta de muestra, y que los flujos de salida de los ojos portadores de implante tipo II siguen manteniendo flujos de salida muy superiores a los ojos control. Las medianas de los flujos de los ojos portadores de implante tubo placa explorados a partir de la tercera semana postoperatoria son a su vez muy similares a las medianas de todos los ojos agrupados con un periodo postoperatorio de más de una semana, de lo que se desprende que aunque el número de ojos con un seguimiento de más de

tres semanas es sólo de cuatro los resultados no parecen marcar diferencias con los ojos con menor tiempo de seguimiento.

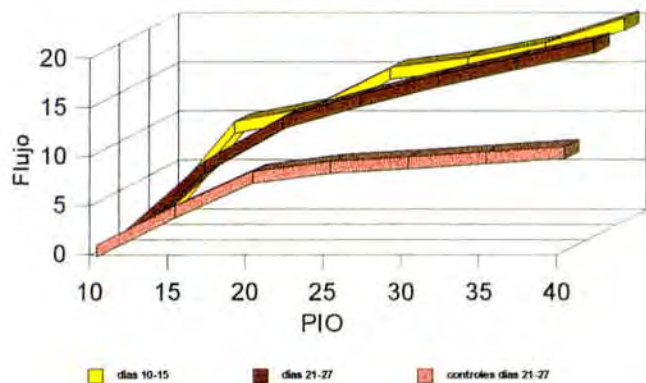
## implante II



>1 sem	0	8	11	14,5	16	17,5	19,5
días 21	0	7	11,5	13,75	15,75	17,5	19,25
control	0	4	7,5	8,5	9	9,5	10

**Ilustración 4.** Valores de los flujos según la escala del micromedidor para los ojos portadores de implante tubo-placa en los días 21-28 comparados con sus controles y con los ojos portadores de implantes tubo-placa perfundidos a partir de la primera semana postoperatoria..

## implante II



días 10	0	9,5	11	15	16	17,5	20
días 21	0	7	11,5	13,75	15,75	17,5	19,25
control	0	4	7,5	8,5	9	9,5	10

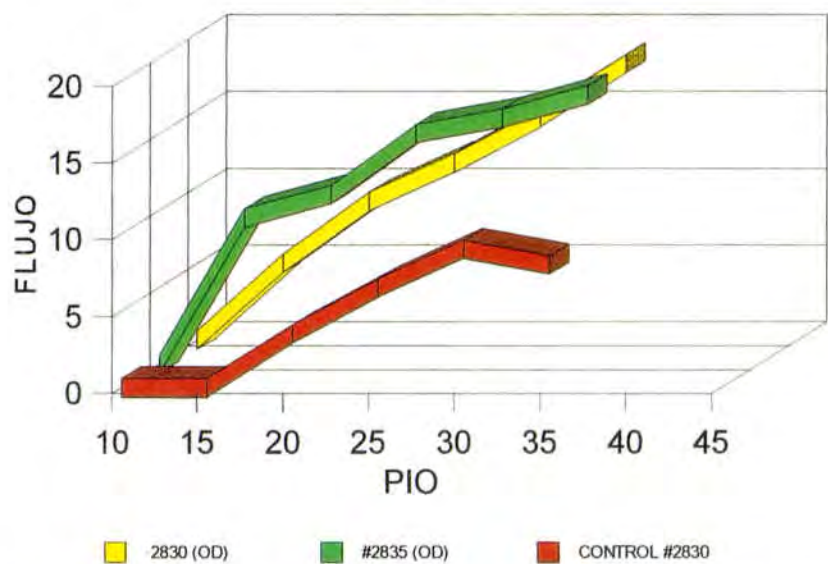
**Ilustración 3.** Flujos de salida según los valores del micromedidor para los ojos portadores de implante tubo-placa durante los días 21-28 comparados con sus ojos control y con aquellos ojos portadores de implante tubo-placa examinados los días 10-15.

De acuerdo con los resultados obtenidos, todos los sistemas de drenaje funcionan aumentando el flujo de salida durante la primera semana postoperatoria. A partir de los días 10-15, solamente se mantienen en funcionamiento aquellos implantes que tienen una placa acrílica. Estos últimos permiten flujos altos mas allá de la tercera y cuarta semana postoperatoria. De esto se deduce que **la presencia de una placa de silicona o acrílica imprime una diferencia sustancial en la eficacia de los implantes de drenaje, manteniendo el sistema abierto y funcionando por periodos de tiempo más largos.** Las implicaciones clínicas de estos resultados son de suma importancia, ya que ponen de manifiesto la necesidad de añadir una placa de silicona en el extremo externo del tubo si queremos que éste siga funcionando a largo plazo. Estas asertaciones nos sugieren la evidente ineficacia de dispositivos de drenaje como el regulador de presión Optimed<sup>R</sup> Glaucoma Pressure Regulator u otros sistemas de drenaje, como el primer diseño de válvula de Krupin que no disponían de placa alguna en el extremo externo del tubo<sup>369</sup>. La válvula de Krupin conectada a una banda circular<sup>370</sup> o bien el último diseño, el disco de Krupin<sup>371,372</sup>, ofrecen mejores resultados a largo plazo al añadir una extensión de silicona al extremo externo del tubo. Aún así, todas las comparaciones clínicas deben tratarse con cuidado, ya que no se trata de trabajos comparativos prospectivos sino de revisiones retrospectivas

con pacientes muy variados, patologías diversas, criterios de éxito diferentes y tiempos de evolución distintos. En cuanto al diseño, forma, material y tamaño ideal de esta placa, si bien no es materia del presente estudio, hemos podido constatar que la forma de la placa no es un factor determinante. El conejo n°2830 estudiado el décimo día del periodo postoperatorio, era portador de un implante de Molteno estandar al que se le había recortado la placa a fin de que su área total fuera idéntica a la de un implante de Molteno pediátrico, pero con la salvedad de que la forma en lugar de ser circular fuera oval. Los flujos de salida del ojo portador de implante de este conejo eran similares a los de los demás implantes de Molteno pediátrico circulares (Apéndice 7.3). La reacción tisular al implante recortado presentaba ligeras diferencias con el implante de Molteno pediátrico explorado en el mismo día postoperatorio. Mientras que el implante circular no presentaba reacción inflamatoria alguna, el implante con la placa recortada en forma oval presentaba un ligero infiltrado inflamatorio crónico. Esta diferencia podría ser casual, pero también podría deberse a los bordes poco pulidos del implante recortado y al roce con los tejidos circundantes.

# Molteno recortado

#2830



**Ilustración 5.** El flujo de salida en los valores de la escala del micromedidor es muy similar en el implante de Molteno recortado a fin de variar su forma.



Es difícil valorar las diferencias entre los resultados obtenidos por los autores que han utilizado implantes de Molteno, con los resultados obtenidos por otros cirujanos que han utilizado implantes de superficie similar con otros diseños y formas, debido a que son estudios retrospectivos, realizados en poblaciones con patologías distintas, con criterios de éxito diferentes y periodos de seguimiento diversos. En los pocos estudios prospectivos, o retrospectivos utilizando los mismos criterios clínicos no se comparan implantes de la misma superficie<sup>373,374,375</sup>.

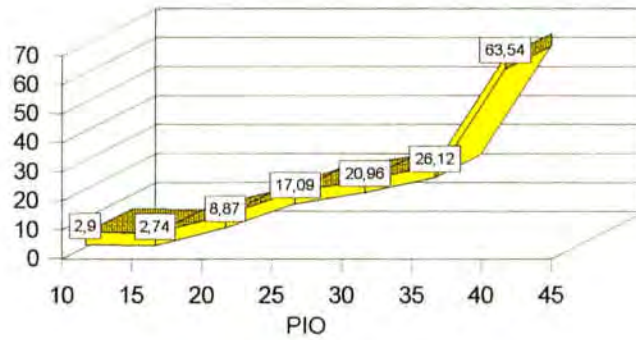
Diversos autores coinciden en que la eficacia drenante de estos dispositivos depende del tamaño de la placa<sup>376</sup>. El primer diseño de Molteno con la placa acrílica dispuesta en el ecuador conseguía controlar la presión intraocular en ojos afectados de glaucoma neovascular de un 41,6%<sup>377</sup> a un 83,4%<sup>378</sup> de los pacientes intervenidos, con un seguimiento de seis meses a 4,7 años. Ya desde un principio este autor considera imprescindible el uso de tratamiento antiinflamatorio intenso a fin de controlar la formación de la cápsula alrededor del plato y conseguir mayor permeabilidad del sistema. Doce años después de su primer diseño de implante simple, propone la utilización de implantes dobles y cuádruples a fin de aumentar el área

total de filtración elevando el número de cápsulas funcionantes<sup>379</sup>. El paso de un implante simple a un implante doble marca una gran diferencia en el resultado final. Mientras la media de presión intraocular final en los ojos portadores de implantes simples es de  $25 \pm 3$  mm de Hg, los ojos portadores de implantes dobles, o sea, dos placas similares al implante simple conectadas con un tubo de silicona, conseguían presiones finales de  $12,75 \pm 3,7$  mm de Hg. A medida que se aumentaba el número de implantes se disminuía todavía más la presión final, por lo que la superficie de la placa tomó capital importancia a la hora de escoger una presión diana a largo plazo. Estudios clínicos prospectivos posteriores<sup>380</sup> han ratificado la relación del tamaño de la placa con el resultado tensional final.

Durante la perfusión de ciertos ojos, pudimos observar que al aumentar la presión en la cámara anterior, el caudal de salida llegaba a elevarse desproporcionadamente (Apéndice 6.3 y 6.4). En el conejo n° 2805, portador de una válvula de Krupin, observamos que al elevar la presión a 45 mm de Hg., el flujo aumentaba de 17,09  $\mu$ l/min. a 45,8  $\mu$ l/min. Valorando la reacción del ojo control al aumentar la presión de perfusión a 45 mm de Hg, apreciamos que el aumento del caudal era de 10,8 a 11,93  $\mu$ l/min. Pudimos observar cómo la cápsula que rodeaba la placa acrílica en este implante tipo II (tubo/placa valvulado de Krupin), se distendía hasta perder sus límites, provocando una ampolla conjuntival de 360°. Este mismo fenómeno se repitió en el conejo n° 2998, portador de un implante de Molteno pediátrico, durante su séptimo día postoperatorio, al pasar de la presión de perfusión de 35 a 40 mmHg.

n° 2998

microlitros/minuto

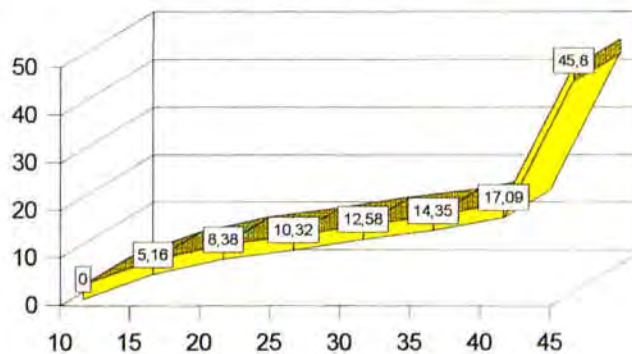


■ n° 2998

**Ilustración 6.** Al elevar la presión de perfusión de 35 a 40 mm de Hg, el flujo sufre un ascenso brusco reflejando valores de 63,54 $\mu$ l/min.

n° 2805

microlitros/minuto



■ n°2805

**Ilustración 7.** Al elevar la presión de perfusión en el conejo #2805, se aprecia un aumento brusco del flujo de salida a 45,8 $\mu$ l/min.

En este momento, el caudal aumentó de 26,12  $\mu$ l/min. a 63,54  $\mu$ l/min., pudiéndose observar como aumentaba el tamaño de la cápsula que rodeaba el implante tipo II de Molteno (tubo/placa). La distensión capsular llegó a ser tan intensa que desplazó toda la conjuntiva provocando la dehiscencia de una sutura en un extremo, con la consecuente aparición de una fuga al cabo de unos minutos de la medición del flujo. Una situación similar, pero más moderada, la apreciamos en el conejo n° 2312, también perfundido el día siete del postoperatorio y portador del mismo tipo de implante de Molteno.

Flujos desmesuradamente altos en los experimentos de perfusión a altas presiones, también fueron observados por Minckler y col.<sup>381</sup> al implantar dispositivos de Molteno en monos. Estos autores observaron pérdidas en el sistema al elevar la presión, y consideraron estas desviaciones el fruto de algún poro en el sistema de perfusión. En nuestro experimento, no observamos ninguna fuga en el circuito, en cambio, pudimos apreciar cómo la sobreelevación que ejerce el implante colocado en el espacio subconjuntival aumentaba bruscamente. Por este motivo, creemos, que el aumento súbito del flujo de salida observado en estas situaciones no se debe a un fallo en la medición, ni a un escape en el sistema de perfusión, sino a la apertura de un poro o bien

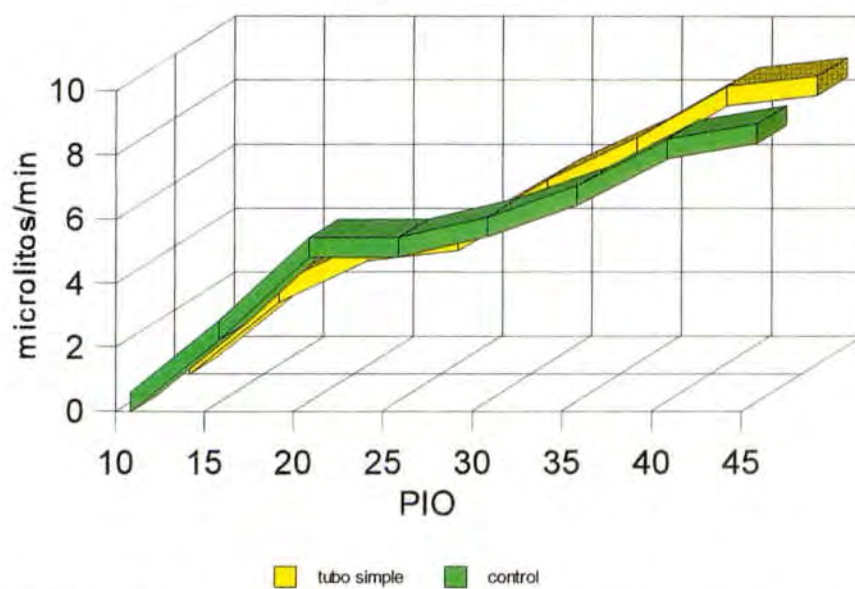
a la ruptura de la cápsula que no estaba completamente formada alrededor del implante. Dicha ruptura permitiría la salida masiva de suero del interior del ojo hacia el espacio subconjuntival recién disecado.

Esta hipótesis se apoya no sólo en las observaciones clínicas detectadas al aumentar la presión de perfusión, sino también en el hecho de que los ojos control y los ojos portadores de implante tipo I (tubo simple) no presentaron este fenómeno. Si estudiamos el comportamiento del conejo n° 2309 (Apéndice 6.3), podemos observar, que el día 10 del periodo postoperatorio el flujo de salida a presiones de 40 y 45 mm de Hg era aproximadamente similar. El caudal a estas tensiones oculares máximas era de 8,38  $\mu$ l/min. y 8,7  $\mu$ l/min. respectivamente (Apéndice 6.4), muy parecido al de su ojo control, que al mismo incremento de la presión de perfusión presentaba un aumento del flujo de salida de 11,5 a 12 (Apéndice 7.4) que extrapolado a  $\mu$ l/min corresponde a un paso de 7,9  $\mu$ l/min. a 8,38  $\mu$ l/min. Este comportamiento nos ratifica que los tubos simples sufren un cierre por los fenómenos de cicatrización subconjuntival mucho mas rápido.



nº 2309

implante I 7º día



**Ilustración 8.** Los valores del caudal a presiones máximas no varían sustancialmente ni en el caso del ojo portador del implante ni en el ojo control.

En este caso, el sellado del extremo externo del tubo era resistente a presiones de 45 mm de Hg ya en el día diez del postoperatorio. Si bien los datos de las mediciones extremas han sido introducidos en el estudio, creemos conveniente juzgar con cautela cualquier flujo medido a 45 mm de Hg, ya que en el momento en se se provoca la ruptura de la cápsula, el experimento de perfusión ya no nos proporciona una idea fideligna del caudal a través de la misma. Este comportamiento nos ratifica que los tubos simples sufren una cierre por los fenómenos de cicatrización subconjuntival mucho mas rápido.

La idea original de Molteno de añadir una placa acrílica al dispositivo de drenaje estaba dirigida a evitar cualquier reducción del área de la ampolla filtrante. Se evitaría que la ampolla empequeñeciese por lo menos más allá del tamaño de la placa acrílica<sup>382,383</sup>. Posteriormente, observando la patología de los ojos portadores de implantes de Molteno, se ha visto que el implante no actúa sobre los tejidos como pensó Molteno en un principio. La placa evita el empequeñecimiento de la ampolla porque impide la cicatrización conjuntival sobre la silicona, que es antiadherente; pero la cápsula así formada, tiene unas características muy definidas y algo distintas de las ampollas propias de la trabeculectomía. Por este mismo motivo, no se espera el mismo resultado en patologías similares cuando se tratan con cirugía filtrante clásica o mediante la introducción de un implante de drenaje. Las ampollas de las fístulas clásicas están compuestas por un epitelio conjuntival que cubre un estroma compuesto por tejido conectivo laxo constituido por fibrillas colágenas dispersas en un entramado de espacios, a modo de canales, que atraviesan todo el estroma<sup>384</sup>. Según el tipo de ampolla estudiada, el colágeno puede haber sufrido transformaciones, edematizándose y degenerando<sup>385</sup>. La reacción tisular a los implantes es muy distinta, y asemeja macroscópicamente una reacción a cuerpo extraño alrededor de la placa de silicona. Tanto en los implantes de Molteno

como en las válvulas de Krupin que implantamos en conejos, pudimos observar que el tejido que rodea la placa está claramente diferenciado del tejido conjuntivo-tenoniano y escleral que lo rodea. Esa especie de cápsula así formada, rodea tanto por encima como por debajo al implante y parece transformarse a lo largo del tiempo. Pudimos observar que, a medida que el periodo postoperatorio avanza, el tejido colágeno se compacta más y parece más maduro; las fibras se ordenan y orientan desde la periferia hacia el centro de la placa, donde parece que los fenómenos de cicatrización están mas retrasados. El grosor de la cápsula es mayor en el lado conjuntival y más fino en el lado escleral. Este hallazgo ya fue observado en los drenajes implantados en monos<sup>386</sup>. En la trama colágena podemos apreciar escasos vasos sanguíneos, que aumentan su frecuencia a medida que nos acercamos a la conjuntiva. Según los trabajos de Minckler y cols., la presencia de los vasos sanguíneos está íntimamente relacionada con la reabsorción del humor acuoso.

La gran diferencia que hemos encontrado entre los implantes de Molteno y las válvulas de Krupin es la presencia de infiltrado inflamatorio. Los implantes de Molteno, a excepción del caso que estaba recortado a fin de cambiar su forma manteniendo la misma superficie, presentan una mínima o nula reacción inflamatoria,

objetivada únicamente por la aparición de algún leucocito eosinófilo en aquellas ampollas más inmaduras examinadas a los tres y siete días del postoperatorio. En esos casos, esta infiltración parece relacionada con la presencia de la sutura de nylon conjuntival y la que fijaba la placa a la esclerótica. A partir del día diez del periodo postoperatorio ninguna de las piezas remitidas con implante de Molteno mostraba reacción inflamatoria alguna. Por el contrario, todas las cápsulas formadas alrededor de la válvula de Krupin mostraron una reacción inflamatoria de claro predominio eosinófilo. Dicho infiltrado eosinófilo se apreció incluso en aquellos ojos examinados en la cuarta semana postoperatoria, donde el tejido colágeno parece maduro y bien estructurado. Estas diferencias entre el implante de Molteno y la válvula de Krupin podrían deberse a dos fenómenos. El que primero nos llama la atención es el material. La placa del implante de Molteno está diseñada con una aleación de silicona con polimetilmetacrilato, por cuyo motivo es más rígida y brillante que la placa de la válvula de Krupin, que es de silicona blanda, más parecida al tubo conector. La diferencia de material podría provocar una reacción tisular distinta. Por otro lado, el mecanismo valvulado induce a un paso fraccionado del acuoso. La hendidura que conforma la válvula tiene un mecanismo de apertura y cierre brusco entre los 15 y 10 mm de Hg. El llenado brusco de la ampolla en el momento de la apertura

de la válvula podría provocar cambios en la reacción tisular que explicase la infiltración inflamatoria en estos casos. En los doce conejos estudiados por Molteno en 1969<sup>345</sup>, la evaluación histológica mostró que en todos los casos existía una ampolla bien formada alrededor de las placas de polimetilmetacrilato. A diferencia de nuestros hallazgos, Molteno y col. observaron una reacción inflamatoria distribuida de forma irregular, que fue interpretada como las zonas de roce del implante con las paredes conectivas. Este infiltrado inflamatorio estaba formado por células plasmáticas, linfocitos, algún polimorfonuclear y escasos leucocitos eosinófilos. Los estudios anatomopatológicos de Minckler y col. acerca de la reacción tisular hacia el implante de Molteno en monos destacan la presencia de una multicapa de tejido fibroso con una arquitectura muy estructurada, más densa a medida que se alejaba de la placa acrílica. Estos autores también describen la presencia de un infiltrado inflamatorio que incluye células plasmáticas en la porción externa de la cápsula. La presencia de este infiltrado inflamatorio prominente en las ampollas estudiadas por Minckler podría atribuirse a las manipulaciones provocadas en el interior de las ampollas por la perfusión a presiones crecientes. La irrigación de un ojo con ringer-lactato, la necesidad de canulizar el globo ocular, y la manipulación que representa elevar la presión artificialmente durante un



periodo de tiempo no del todo concretado en el estudio, podrían ser razones suficientes para provocar una reacción inflamatoria que se reflejara en la patología de la cápsula. No creemos que ésta sea la causa, ya que en nuestros casos también habían sido perfundidos a presiones crecientes y no encontramos reacción inflamatoria aparente en la mayoría de los implantes de Molteno. Creemos en cambio, que el tratamiento con láser de argón en el ángulo camerular, a fin de provocar glaucoma en estos animales de experimentación, sería una posible causa de la presencia de este infiltrado inflamatorio. En estos ojos se observó una reacción inflamatoria en la cámara anterior que bien podía trasladarse a la ampolla a través del tubo insertado en la misma cámara.

En cuanto a la pared interna de la cápsula, hemos encontrado casos de epitelización a través del punto de sutura, que induce a pensar en un origen conjuntival de este epitelio. La epitelización de la ampolla también ha sido observada por otros autores<sup>345</sup> que en un principio habían supuesto un origen ciliar o iridiano.

La gran mayoría de implantes estudiados anatomopatológicamente, no presentaba un recubrimiento específico de la pared interna; únicamente detectamos una condensación de los mismos histiocitos y fibroblastos que parecen delinear el borde más interno en toda su extensión, por lo que podríamos decir que la reacción fibroblástica a los implantes forma una *pseudocápsula*. La observación al microscopio electrónico de esta pseudocápsula (Minckler, 1987), muestra una estructura simple de malla fibrilar. La distinción del color del tejido fibroso a medida que nos acercamos al interior del reservorio parece deberse a la pérdida de celularidad. Parece ser que el número de núcleos en estas capas de colágeno es mucho menor al acercarnos a su cara interna. El hecho de que estas ampollas sean casi avasculares y el tejido conectivo que las conforma sea eminentemente acelular deja entrever que la evolución de la ampolla va a conducir a una cápsula madura. En el único estudio realizado en conejos con un seguimiento a largo plazo, si bien no se menciona el tiempo postoperatorio que parece necesitar un conejo para que la ampolla que rodea al implante "madure", todos los animales incluidos fueron observados durante periodos de seguimiento muy largos, por lo menos de dos a diecinueve meses.

Los estudios realizados en humanos, parecen demostrar que las ampollas de filtración de los pacientes portadores de implantes de drenaje no son completamente inertes o "maduras" como postula Molteno, sino que pueden disminuir su eficacia de filtración con el paso de los años, y que esta pérdida de eficacia está relacionada con el estado previo del globo ocular<sup>387</sup>.

Si observamos detalladamente los estudios realizados en humanos sobre la estructura de la cápsula de filtración en los dispositivos de drenaje tubo/placa, podemos apreciar que si bien la estructura colágena laxa y la presencia de vasos sanguíneos localizados en las capas más externas de las cápsulas son constantes en todas las descripciones, no existe consenso en la presencia o no de infiltrado inflamatorio en el interior de la ampolla. Rubin y col.<sup>388</sup> observaron infiltración inflamatoria crónica en el estudio de tres pacientes portadores de implante de Molteno. Grehn<sup>389</sup> por su parte, encuentra escasos infiltrados inflamatorios entremezclados con el tejido fibroso de la capa más interna, y asocia la aparición de células inflamatorias a la presencia de material de desecho y células muertas. Por otro lado, Kramer<sup>390</sup> describe una reacción similar a la de Greehn, sin respuesta inflamatoria

significativa alrededor de las placas acrílicas.

El trabajo de Loeffler y col.<sup>391</sup> se distingue de todos los estudios realizados en que muestra la patología de un implante de Molteno funcionando en ojo humano. Este autor diferencia dos tipos de reacción tisular a la silicona. En primer lugar la respuesta alrededor del tubo de silicona debajo de la epiesclera y tejido conjuntival, y en segundo lugar la reacción alrededor de la placa acrílica. La primera muestra una reacción fibrosa común inundada de células en huso, similar a las encontradas en cualquier fenómeno de reparación; en cambio, la segunda muestra una estructura peculiar. La cápsula formada alrededor de la placa de polimetilmetacrilato se halla invadida por células necróticas con poca reacción inflamatoria. La presencia de tantas células necróticas parece deberse al efecto lítico del humor acuoso sobre los fibroblastos<sup>392,393</sup>. Todo el interior de la cápsula se encuentra bañado en acuoso, por lo que las paredes superior, inferior y laterales se encuentran bajo las mismas condiciones y presentan una estructura similar, sin una capa celular continua que las cubra. El aspecto del tejido colágeno que compone la cápsula es de apariencia normal, pero su distribución es más laxa e irregular. Loeffler describe la presencia de espacios intercelulares prominentes en el endotelio de estos vasos, apoyando la posibilidad del transporte del

acuoso a través de los vasos sanguíneos. La reacción inflamatoria que describe este autor, es básicamente una reacción granulomatosa de cuerpo extraño. Se encuentra distribuida de forma irregular, sobretodo alrededor del material de sutura, por lo que cree que la inflamación se debe a la descomposición de la sutura con la que se fija la placa acrílica a la pared escleral. Dichas observaciones son de suma importancia, ya que infieren al tejido capsular la posibilidad de reaccionar en un momento dado a material extraño. En este caso parece ser la presencia de una sutura, pero en cualquier otra situación en el tiempo, podría ser material procedente de la cámara anterior, paso de células inflamatorias desde el interior del globo ocular, restos de humor vítreo, etc. La posibilidad de que pueda existir una reacción inflamatoria en el interior de la cápsula podría llevar a una disminución del rendimiento hipotensor del dispositivo y a una elevación de la tensión ocular. Se han descrito crisis hipertensivas en los pacientes portadores de implantes tubo/placa, alrededor de la doceava semana postoperatoria. Molteno<sup>394, 395, 396</sup> observó que la causa de estas elevaciones de la presión intraocular en el periodo postoperatorio de los pacientes portadores de implante se debía a una reacción inflamatoria localizada en la ampolla filtrante. Este fenómeno se presenta a las pocas semanas de la apertura del tubo conector y de la entrada de acuoso desde la cámara anterior a la cápsula



recién formada, por lo que parece estar provocado por el contacto del acuoso con las paredes capsulares<sup>397</sup>. La reacción inflamatoria se hace evidente en todas las capas de tejido que cubren el implante, y persiste durante cuatro a nueve semanas. Durante este periodo, la presión intraocular sufre un ascenso importante, con presiones entre 35 y 55 mm de Hg. que puede durar hasta ocho semanas y posteriormente ceder espontáneamente, con el descenso de la presión intraocular a valores constantes aproximadamente entre la 12<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> semana. Nosotros hemos observado esta reacción hipertensiva con más frecuencia en los pacientes jóvenes portadores de implante de Molteno entre la segunda y tercera semana del funcionamiento del implante. Este fenómeno se ha visto acompañado de la presencia de un Tyndall celular en la cámara anterior, que únicamente cede con tratamiento corticosteroideo. La intensidad de esta reacción inflamatoria parece estar relacionada con la reacción fibrosa que se desarrolla alrededor de la placa acrílica, de lo que se deduce que la presencia de células inflamatorias va ligada a la formación de la cápsula y estimula la formación de más tejido capsular disminuyendo la permeabilidad de las paredes de la misma. Motivo por el cual, la utilización de fármacos antiinflamatorios se ha considerado obligada durante el periodo postoperatorio de cualquier tipo de implante que drene acuoso a espacio subconjuntival. El régimen propuesto por Molteno se basa



en el uso de Prednisona, ácido flufenámico y colchicina<sup>398</sup>. En un principio fue utilizado con éxito <sup>399</sup>, pero posteriormente, la mayoría de autores se limitan al uso de corticoesteroides tópicos y/o sistémicos<sup>400, 401, 402, 403, 404</sup>.

En los ojos de conejo estudiados por nosotros no encontramos reacción tisular a cuerpo extraño, sino más bien la formación de un granuloma eosinófilo alrededor del material de la placa de Krupin y alrededor de las suturas de nylon en los implantes de Molteno de corto periodo de seguimiento. Esta diferencia en cuanto a la reacción tisular dependiendo del tipo de implante conlleva implicaciones de suma importancia. La respuesta inflamatoria está íntimamente ligada a la formación de la cápsula colágena. El hecho de que el material, diseño, o la presencia de un sistema valvulado pueda provocar una mayor reacción inflamatoria, implica que la estructura colágena de estas cápsulas puede ser distinta a largo plazo. Esto conllevaría un cambio en la permeabilidad de las mismas con una disminución del rendimiento a largo plazo, que se reflejaría en un peor control de la presión intraocular.

Los estudios de Molteno<sup>345</sup> sobre la efectividad del implante que lleva su nombre se basan en las tomas tensionales periódicas de los conejos intervenidos. Considerando la presión intraocular previa a la cirugía como presión basal, observó que los ojos portadores de implantes disminuían sus cifras tensionales por debajo de esta cifra, consiguiendo presiones que se mantenían dentro de unos valores constantes a partir del día cincuenta de la intervención. Algunos de los conejos fueron seguidos postoperatoriamente hasta el día 500. Este estudio basa la efectividad del implante en la disminución de la presión intraocular medida con tonómetro de Schiotz y posteriormente, en los últimos casos, con tonómetro de Goldman, para lo cual los animales tuvieron que ser envueltos e inmovilizados para su manipulación.

En los estudios en los que se quiere valorar la efectividad hipotensora de una técnica filtrante, se debe provocar glaucoma con anterioridad en el animal de experimentación, a fin de valorar la posibilidad de retornar a las presiones normales con la técnica a estudiar. En estos casos, el parametro tensión ocular es válido. En los estudios en los que el animal de experimentación no presenta glaucoma, cualquier técnica filtrante va a provocar una disminución en la presión intraocular llevando al ojo a un estado de hipotensión con

valores tensionales por debajo del ojo control. En esta situación, el organismo tiene medidas de compensación, disminuyendo la capacidad filtrante del trabéculo sano. Actualmente, se acepta que la mayoría del humor acuoso drena a través de un sistema de canales presión-dependiente<sup>405, 406, 407</sup>. A medida que disminuimos la presión intraocular de una cifra dada, las vacuolas gigantes disminuyen su número y con ello el transporte de acuoso a través del conducto de Schlemm. Por otro lado, no se conoce mucho sobre la acción de la presión en la formación de humor acuoso. Por estos motivos la toma de la presión intraocular como parametro cuantificador del funcionamiento de un implante de drenaje puede no ser fiable.

A fin de estudiar la validez de la toma tensional como parámetro a la hora de valorar la efectividad de un implante en un ojo sin glaucoma, hemos contrastado la presión intraocular de los conejos intervenidos por nosotros con los resultados que hemos obtenido al medir el flujo de salida del globo ocular a través de los experimentos de perfusión. De esta forma valoramos la fiabilidad de la toma de presión ocular, a través del neumotonómetro de contacto, como medida indirecta del funcionamiento de los distintos implantes de drenaje.

Es interesante destacar las ventajas que nos ofreció

el neumotonómetro a la hora de la toma tensional, ya que para poder tomar la tensión a un conejo con un tonómetro de aplanación portátil tipo Perkins habría sido absolutamente necesario anestesiarlo. Es imposible mantener al animal quieto y conseguir que su ojo se mantenga abierto, sin la aplicación de fuerzas externas que aumentarían falsamente la presión intraocular, mientras la cara del examinador se acerca con el tonómetro de aplanación. La solución de poner un separador pediátrico para mantener el ojo abierto es inviable porque, por un lado aumenta la presión del globo ocular y por el otro, el conejo está nervioso y no es fácil inmovilizarlo. Asimismo, es peligroso acercar la cara a un conejo atemorizado. Por último hemos de destacar que, a fin de que la anestesia no sobrepase el estrecho margen de toxicidad que presentan los conejos, es necesario que el animal esté tranquilo. Cualquier conejo atemorizado requiere dosis excesivas para su anestesia debido a la descarga adrenalínica que sufre, lo que hace que el índice de sobredosis anestésica en este tipo de experimentos sea muy alto, con las consecuencias que esto conlleva. El neumotonómetro de contacto nos permitió tomar la presión intraocular bajo un mínimo efecto de las membranas nictitantes y consiguió una lectura instantánea, hechos sumamente importantes a la hora de tomar la presión intraocular a un animal despierto. La boquilla que se aplica sobre la córnea tiene un diámetro

de 1.5 mm., por lo que el conejo, bajo los efectos de una gota de anestesia tópica, está absolutamente tranquilo y quieto a la hora de la toma tensional. Las tomas tensionales efectuadas de esta forma se pudieron realizar con los animales despiertos y resultaron ser fiables y reproducibles. Asimismo, el animal se mantuvo tranquilo y esto nos permitió utilizar una mínima cantidad de anestesia y disminuir al máximo el riesgo quirúrgico.

Las tomas de presión intraocular así realizadas han resultado ser una medida indirecta estadísticamente válida, ya que en los casos en los que el flujo de salida estaba aumentado a valores significativamente más altos que en los ojos control correspondientes, la presión también era significativamente más baja. Al desaparecer estas diferencias en los flujos de salida, también desaparecían las diferencias existentes entre las presiones oculares de los ojos estudiados y sus ojos control. También se desprende de los resultados, que todos aquellos grupos de ojos en los que la presión intraocular postoperatoria en el momento del estudio presentaba diferencias con respecto a la presión preoperatoria, o sea, aquellos en los que la presión había descendido, se correspondían con aquellos grupos de conejos en los que los flujos de salida estaban incrementados. De la misma forma, todos aquellos grupos de conejos en los que la presión preoperatoria no se

diferenciaba de la presión postoperatoria en el momento del estudio, no presentaban los flujos de salida incrementados.

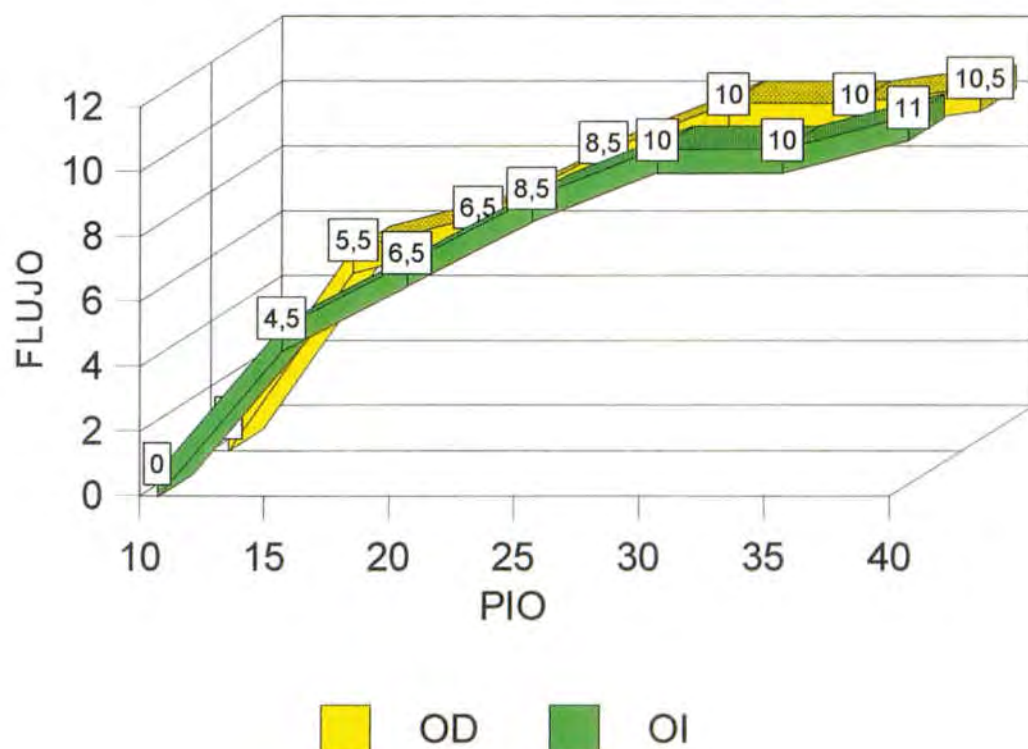
Pero aunque estadísticamente hemos visto que la presión intraocular tiene una relación muy estrecha con el flujo de salida, no se puede asertar que ésta sea un fiel reflejo de la cantidad de líquido que abandona el globo ocular a través de un implante en cada caso particular. Si valoramos los casos de forma individual, podemos apreciar que en el conejo n°1996 la presión previa a la medición del flujo el día 21 del postoperatorio era de 11 mm de Hg en el ojo portador de tubo simple y de 22 mm de Hg en el ojo izquierdo o control. Los datos tensionales hacían pensar en un buen funcionamiento del implante ya que el ojo portador presentaba una presión intraocular mucho menor, pero los flujos obtenidos en este caso fueron muy similares en ambos ojos, mostrando que el ojo intervenido no mostraba ningún aumento de caudal con respecto a su control (Tabla XXXIII).



Tabla XXXIII. Valores de los flujos de salida según la escala del micromedidor para los ojos derecho, portador de implante, e izquierdo, control, en el experimento de perfusión realizado el día 21 del periodo postoperatorio en el conejo n°21.

conejo n° 1996 día 21							
PIO mmHg	10	15	20	25	30	35	40
OD	0	5,5	6,6	8,5	10	10	10,5
OI	0	5,5	6,5	8,5	10	10	11

# CONEJO N° 1996



**Ilustración 9.** Valores de los flujos según la escala del micromedidor para los ojos derecho e izquierdo del conejo número 1996. Los caudales son similares para cada presión estudiada.

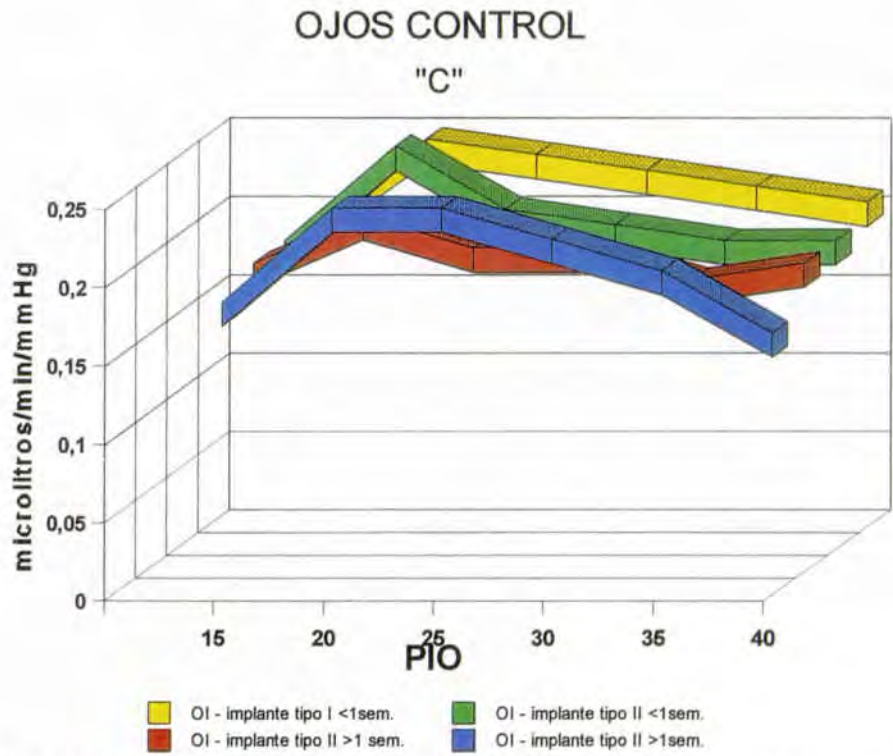
De estos datos se deduce que el tubo implantado ya no era funcionante, y que la presión ocular no es un fiel reflejo del funcionamiento de los sistemas de drenaje de forma individual, si bien muestra una tendencia a corresponderse con el mismo cuando se estudia globalmente.

Minckler y col.<sup>381</sup> consideran la falta de correspondencia entre la presión intraocular y el flujo, en los estudios realizados en monos glaucomatosos a los que se les había implantado un dispositivo de Molteno, como un reajuste en la formación de humor acuoso. En este caso en concreto, creemos que el mantenimiento de bajas presiones aún cuando el implante ha dejado de ser funcionante se debe a que el ojo necesita de un tiempo para recuperar la presión que le correspondería según el flujo se salida ofrecido por las vías de drenaje trabeculares.

Del presente estudio se desprende que las curvas de flujo que se obtienen al implantar un dispositivo de drenaje son rectilíneas y ascendentes, señalando que a mas presión mas flujo es desalojado del globo ocular. Aún así, no sabemos bien cómo se adiciona este flujo de salida extra, conseguido a través del dispositivo de drenaje implantado en un ojo. Estudios previos<sup>381</sup> parecen demostrar que el flujo conseguido por el implante se suma al flujo de las vías trabeculares y esclerouveales. Pero al

interpretar los datos de los mismos animales a partir de la presión intraocular, paradójicamente no se apreció la disminución de la tensión ocular esperada por el aumento del flujo de salida constatado en los experimentos de perfusión. Parece que si bien la presión puede disminuir sustancialmente en los ojos glaucomatosos al añadir un implante de drenaje, en los ojos con tensiones dentro de la normalidad la disminución de la presión intraocular es mucho menor, manteniéndose valores tensionales parecidos a los preoperatorios. Todos estos datos nos llevan a pensar que existen mecanismos compensadores de la presión intraocular para evitar la hipotensión. Por otro lado, no se sabe a ciencia cierta si la disminución de la presión intraocular conseguida a través del uso de un implante provoca cambios permanentes en las estructuras oculares de drenaje. De hecho, cuando un implante deja de funcionar, parece que la presión intraocular regresa a las cifras tensionales similares a las previas a la implantación del sistema. Pero la presencia de un tubo de silicona en el ángulo camerular podría crear adherencias y alterar estructuras trabeculares con la consecuente disminución de la efectividad de las vías clásicas de drenaje.

La facilidad de salida que hemos obtenido a partir del caudal señalado por el micromedidor en los experimentos de perfusión, y posteriormente corregido con el coeficiente de regresión (tabla XXII) parece ser consistente en todos los casos control, por lo que consideramos que son unas medidas fiables.



**Ilustración 10.** Valores de "C" en  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  de los ojos control correspondientes a los grupos de conejos portadores de implante tipo I antes y después de la primera semana postoperatoria, y a los portadores de implante tipo II estudiados antes y después de la primera semana postoperatoria.

Observamos que la facilidad de salida en aquellos ojos portadores de implante de drenaje es aproximadamente el doble que en los ojos control (Tabla XXII). En los casos en los que el sistema no es funcionante, como por ejemplo en aquellos ojos portadores de implante tipo I a partir de la primera semana postoperatoria, podemos apreciar que las medianas de los valores de C oscilan entre 0.19 y 0.22  $\mu/\text{min}/\text{mmHg}$  para las distintas presiones a las que se sometió el ojo. Los casos control correspondientes a ese mismo grupo presentan unos valores similares entre 0.18 y 0.22  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ .

Los valores de la facilidad de salida en conejos portadores de implante de Molteno calculados por tonografía<sup>345</sup>, muestran que los ojos de los conejos portadores de implante presentan cifras superiores a los ojos control. Los valores de C oscilan de 0.24 a 0.63  $\mu/\text{min}/\text{mmHg}$  en los ojos portadores de implante y de 0.13 a 0.48  $\mu/\text{min}/\text{mmHg}$  en los ojos control. Si bien las facilidades de salida obtenidas por tonografía son muy variables entre los conejos estudiados, parecen mostrar una coherencia con los resultados obtenidos por nosotros a través de los cálculos realizados con los resultados de los experimentos de perfusión. Otros autores (Minckler y col) que han estudiado los resultados de la tonografía en animales portadores de implantes de Molteno, si bien



mencionan la variabilidad de los resultados, han encontrado resultados tonográficos entre 0.20 a 0.62 $\mu$ /min/mmHg en los ojos portadores de implante y de 0.06 a 0.36 $\mu$ /min/mmHg en los ojos control.

Al observar los flujos de salida del conejo 2805 (Tabla XXXII), podemos apreciar que en el momento en que las lecturas se hacen a la inversa, los valores son ligeramente mas altos. También se aprecia un "decalage" en cuanto a los valores del caudal a presiones bajas. Estas diferencias podrían explicarse por dos fenómenos. En primer lugar por la posible ruptura de la cápsula al elevar la presión de perfusión a 45 mm de Hg. La aparición de un poro en la cápsula que rodea la placa acrílica del implante que todavía no está remodelada por completo explicaría el salto del caudal de 19,5 a 34 (17,04  $\mu$ l/min. a 45,80  $\mu$ l/min.) con sólo elevar la presión de perfusión 5 mm Hg. Evidentemente, si apoyamos la teoría de la existencia de un poro, el flujo debe ser mas alto para las mismas presiones a partir de ese momento. Como las lecturas descendentes se realizaron inmediatamente después en el mismo experimento, es de esperar que los flujos obtenidos sean más altos. La segunda explicación para unas lecturas distintas al descender la presión de perfusión sería la puesta en marcha del sistema valvulado. El mecanismo de apertura y cierre de la hendidura colocada en la válvula de Krupin se pone en marcha a presiones distintas. A medida que asciende la presión en el interior del tubo, las paredes de silicona del mismo se distienden hasta un punto en el que los labios de la hendidura se separan. En este momento, el fluido contenido en el interior del tubo queda libre. En el conejo

nº2805, portador de válvula de Krupin, la válvula se abre a presiones de 15 mm de Hg, pasando de un flujo de cero a 5.16µl/min. (Tabla XXXII). A medida que la presión intraocular aumenta el flujo de salida también aumenta de forma progresiva hasta llegar a 45 mm de Hg. A partir de este momento iniciamos una lectura inversa con presiones decrecientes, observando cómo disminuye progresivamente el flujo de salida hasta llegar a 10 mm de Hg, donde parece que la válvula se cierra bloqueando la salida de suero, pues observamos un flujo de salida de 0µl/min.

Aparte de las diferencias que puede imprimir la presencia de un sistema valvulado en el implante tubo-placa en cuanto a la dinámica de salida según a la presión a la que se encuentre el globo ocular, es importante valorar la capacidad drenante del dispositivo. Al comparar el flujo de salida de los ojos portadores de implante de Krupin con los ojos portadores de implante de Molteno pediátrico (Tabla XXIX y XXX), observamos que los ojos portadores de válvula de Krupin presentan flujos de salida mucho mayores que los ojos portadores de implante de Molteno en los experimentos realizados durante la primera semana postoperatoria. Parece ser que el sistema valvulado es más efectivo que el sistema no valvulado durante los primeros días. Esta diferencia se reduce a partir de la primera semana postoperatoria hasta casi igualarse. La explicación

para esta diferencia en el rendimiento del dispositivo durante la primera semana postoperatoria no está clara. La presencia de una válvula que evitase la hipotonía en las primeras horas del periodo postoperatorio evitaría la formación de fibrina y los cambios en la composición del humor acuoso que se derivan de la masiva salida de proteínas cuando la presión intraocular es excesivamente baja. La presencia de fibrina en la cámara anterior en los ojos hipotonos portadores de implante de Molteno o bien tubos simples, podría provocar taponamientos temporales y paso de fibrina a la cápsula incipiente que pudiera bloquear la salida de l acuoso a traves de la misma.

Observamos pues, que si bien los ojos portadores de sistema valvulado parecen mostrar diferencias en la facilidad de salida con los ojos portadores de implante tubo-placa sin sistema valvulado (implante de Molteno) durante la primera semana postoperatoria, estos valores se igualan debido a una disminución de los flujos de los ojos portadores de válvulas de Krupin, descendiendo a los valores obtenidos por los implantes de Molteno en las mediciones realizadas el dia veintiocho.

## VI / CONCLUSIONES.

La medición del flujo de salida a través de un circuito cerrado de perfusión conectado a un micromedidor es fiable y reproducible.

El conejo pigmentado es un modelo animal válido para el estudio del funcionamiento de los implantes de drenaje oculares.

El neumotonómetro de contacto es indispensable para realizar tomas tensionales en conejos totalmente despiertos. Las presiones así conseguidas se corresponden estadísticamente con los cambios en los flujos de salida ocular.

Los implantes de drenaje constituidos por tubos simples son mucho menos estables que los dispositivos adaptados a una placa de silicona. Estos últimos presentan menos movilizaciones y mejor fijación a la esclerótica.

Los implantes de drenaje constituidos por un tubo simple ejercen su función drenante durante un tiempo



limitado que coincide cronológicamente con los fenómenos de cicatrización en el espacio subconjuntival.

Los implantes constituidos por un tubo adaptado a una placa de silicona aumentan el flujo de salida ocular mas allá del tiempo requerido para la cicatrización del espacio subconjuntival en el conejo. Este aumento de flujo de salida depende de la tensión a la que se somete el globo ocular, siendo mayor cuanto más alta es la presión en el interior del globo.

La facilidad de salida "C" en el conejo pigmentado oscila entre 0.18 y 0.22  $\mu$ /min/mmHg. Estos valores se duplican al introducir un implante de drenaje con placa de silicona.

La forma de la placa de silicona adaptada al tubo del implante no imprime diferencias en la capacidad drenante del dispositivo.

La cápsula colágena formada alrededor del implante de drenaje presenta unas características constantes que

varían con el tiempo: Cuanto mayor es el tiempo de permanencia en el espacio subconjuntival, mayor es la estructura colágena y mas madura, haciéndose mas resistente a los incrementos importantes de presión, y por ende al masaje ocular. La presencia de suturas o de ciertos materiales, precipita una reacción inflamatoria, de predominio eosinófilo, imbricada en la malla colágena de la cápsula filtrante. Asimismo, la aparición de dehiscencias mínimas, puede permitir la entrada de epitelio conjuntival con capacidad tapizante. Estas variaciones en cuanto a la reacción tisular al implante podrían ser factores determinantes de la capacidad drenante de estos dispositivos a largo plazo.


La estructura de la pseudocápsula formada alrededor de la placa de silicona no es homogénea, presentando distinto grosor y madurez dependiendo de las zonas estudiadas y probablemente de la distribución vascular.

La válvula de Krupin presenta un dispositivo de apertura y cierre comprobado. La presencia de este sistema valvulado introduce variaciones en la capacidad drenante durante los primeros días. A medida que avanzamos en periodo postoperatorio la capacidad drenante se iguala a

la de los implantes no valvulados.

## VII / APENDICE

7.1. Tabla de correlación de los valores de flujo obtenidos por la escala del micromedidor en ml/min.


**GILMONT®**  
 INSTRUMENTS, INC.

# Correlated Flow Table

Flowmeter Cat. No.    SIZE: MICRO

Serial No.    2651 - 2750

Float Type    RUBY

Fluid Name    WATER

\*MEASURED AND FLOWING AT

1 ATM. AND 70 DEG. F.

SCALE DIVISION	FLOW RATE ML/MIN	SCALE DIVISION	FLOW RATE ML/MIN	SCALE DIVISION	FLOW RATE ML/MIN	SCALE DIVISION	FLOW RATE ML/MIN
1	0.0005	26	0.0086	51	0.0326	76	0.0788
2	0.0006	27	0.0092	52	0.0340	77	0.0812
3	0.0008	28	0.0099	53	0.0354	78	0.0837
4	0.0009	29	0.0105	54	0.0368	79	0.0861
5	0.0010	30	0.0112	55	0.0383	80	0.0887
6	0.0012	31	0.0119	56	0.0399	81	0.0912
7	0.0014	32	0.0127	57	0.0414	82	0.0939
8	0.0016	33	0.0135	58	0.0430	83	0.0965
9	0.0018	34	0.0142	59	0.0447	84	0.0993
10	0.0021	35	0.0151	60	0.0464	85	0.102
11	0.0023	36	0.0159	61	0.0481	86	0.105
12	0.0026	37	0.0168	62	0.0498	87	0.108
13	0.0029	38	0.0177	63	0.0516	88	0.111
14	0.0032	39	0.0187	64	0.0535	89	0.114
15	0.0035	40	0.0197	65	0.0554	90	0.117
16	0.0039	41	0.0207	66	0.0573	91	0.120
17	0.0043	42	0.0217	67	0.0592	92	0.123
18	0.0046	43	0.0228	68	0.0612	93	0.126
19	0.0051	44	0.0239	69	0.0633	94	0.129
20	0.0055	45	0.0250	70	0.0654	95	0.132
21	0.0060	46	0.0262	71	0.0675	96	0.136
22	0.0065	47	0.0274	72	0.0697	97	0.139
23	0.0070	48	0.0287	73	0.0719	98	0.142
24	0.0075	49	0.0299	74	0.0742	99	0.146
25	0.0081	50	0.0312	75	0.0765	100	0.149

7.2 Listado de las presiones preoperatorias y postoperatorias para cada tipo de implante, T=tubo simple, M=implante de Molteno, K=válvula de Krupin.

n°conejo	tipo impl.	PIO preoperatoria mmHg		PIO postoperatoria mmHg		
		OD	OI	día	OD	OI
2314	K	19	17	7	7	13
2313	M	13	11	7	8	21
2306	T	18	19	7	13	21
2311	T	16	16	7	12	20
2310	T	22	21	7	16	22
2312	M	23	22	7	16	22
2309	T	18	18	10	17	18
1998	T	25	26	15	19	29
1995	K	23	23	15	15	29
1999	M	22	22	15	16	30
1997	T	20	22	21	21	24
1996	T	20	18	21	11	22
2000	M	22	24	3	7	27
2058	T	23	14	3	8	17
2657	M	29	29	3	10	21
2656	K	23	23	3	8	23
2999	T	24	24	3	9	20
2997	K	25	25	3	6	24
2996	M	26	26	7	9	17
0000	T	22	24	7	20	20
2998	M	26	26	28	13	22
2805	K	22	22	28	13	22
0001	M	23	21	28	19	20
2802	M	18	18	28	14	18
2830	M	24	25	10	13	22
2835	M	22	18	10	13	22
2831	K	19	17	10	15	20



7.3. Valores de los flujos de los ojos derechos según la escala del micromedidor para las presiones de perfusión de 10 a 45 mm de Hg.

conejo	día	flujo OD (valores de la escala del micromedidor)							
		10	15	20	25	30	35	40	45
2314	7	1	10	12,5	23	30	39	49	-
2313	7	0	5	8	13,5	15,5	19,5	-	-
2306	7	5	8	10	12,5	15	15	15,5	-
2311	7	0	7	9,5	9,5	14	17	-	-
2310	7	0	8	11,5	13	14	16,5	-	-
2312	7	0	4,5	5,5	7,5	10	12,5	17	20,5
2309	10	0	2,5	5,5	6	8,5	10	12	12,5
1998	15	3	5,5	6,5	9	10,5	11	11	-
1995	15	0	13,5	13,5	16	17	18,5	-	-
1999	15	3	4	7,5	9,5	9,5	14	32	-
1997	21	0	5	7,5	7	9	10,5	12	-
1996	21	0	5,5	6,5	8,5	10	10	10,5	-
2000	21	0	6	5,5	10	10	10	10	-
2058	3	0	11,5	12	13,5	16	17,5	20	-
2657	3	0	7	9	10	10,5	14	16	-
2656	3	0	7	13,5	13,5	14,5	16,5	17,5	-
2999	3	2	8,5	12,5	16,5	20	23	23	-
2997	3	6	14,5	17,5	22	23	28	37	-
2996	3	5	10	14	15	17,5	18,5	20	-
0000	7	0	9	11,5	14	17	19,5	23	-
2998	7	4	3,5	12,5	19,5	22	25	40	-
2805	28	0	8	12	14,5	16	17,5	19,5	34
0001	28	0	10,5	12	16	17,5	20,5	22	-
2802	28	0	6	11	13	15,5	17,5	19	-
2830	10	0	5	9	11,5	14,5	18	-	-
2835	10	0	9,5	11	15	16	17,5	20	-
2831	10	3	13	15	16	16	17	19,5	-

7.4. Valores de los flujos de los ojos izquierdos según la escala del micromedidor para presiones de 10 a 45mmHg

n°conejo	día	flujo OI ( valores de la escala del micromedidor)							
		10	15	20	25	30	35	40	45
2314	7	0	11	11	11	11,5	-	-	-
2313	7	0	8,5	8	8,5	9	8	-	-
2306	7	5	6	8	9	11	11	12,5	-
2311	7	0	3	7	-	-	2	-	-
2310	7	0	5,5	8,5	9	10	13	-	-
2312	7	0	2	5	8	9,5	10	11,5	13
2309	10	0	2,5	7,5	7,5	8,5	9,5	11,5	12
1998	15	0	4,5	4,5	6	9	8,5	8,5	-
1995	15	0	8	9,5	11	12	13	-	-
1999	15	0	0,5	3	6	6	8,5	7	-
1997	21	0	4	8	9	10	12	14,5	-
1996	21	0	4,5	6,5	8,5	10	10	11	-
2000	21	0	4	5	8,5	9	9,5	10	-
2058	3	0	7	10	13,5	14	13,5	13,5	-
2657	3	0	3	8	10	11,5	14	16,5	-
2656	3	0	2	7,5	7,5	8,5	9	10	-
2999	3	0	0	2,5	2,5	2	3,5	3,5	-
2997	3	0	3	7	7	7,5	7,5	9	-
2996	3	0	5,5	8	8	9,5	10	11	-
0000	7	0	2	6	9,5	10	11	11,5	-
2998	7	0	6,5	9	12,5	13,5	14,5	15,5	-
2805	28	-	-	-	-	-	-	-	-
0001	28	0	5	11	11	12	13	15	-
2802	28	0	2	7,5	8,5	8,5	9	9,5	-
2830	10	0	0	3,5	6,5	9	8	-	-
2835	10	0	3,5	7,5	10	12	12	14	-
2831	10	0	9	11,5	11	11	13	-	-

El ojo control izquierdo del conejo n° 2805 sufrió una obstrucción en el sistema desde la primera lectura por lo que se excuyeron sus valores.

7.5. Valores de los flujos de los ojos derechos en  $\mu\text{l}/\text{min}/$ . Los cálculos se han realizado a través de las lecturas del micromedidor, ajustando los valores con el coeficiente de regresión 0,31.

conejo	dia	OD $\mu\text{l}/\text{min}$							
		10	15	20	25	30	35	40	45
2314	7	1,61	6,77	8,30	22,58	36,12	60,32	96,45	-
2313	7	0	3,22	5,16	9,67	11,93	17,09	-	-
2306	7	0	3,22	5,16	6,77	8,70	11,29	11,93	-
2311	7	0	4,51	6,45	6,45	10,32	12,90	-	-
2310	7	0	5,16	7,74	9,35	10,32	13,22	-	-
2312	7	0	1,93	3,54	4,83	6,77	8,70	13,87	18,4
2309	10	0	2,25	3,54	3,87	5,48	6,77	8,38	8,7
1998	15	2,5	3,54	4,19	5,80	7,09	7,41	7,41	-
1995	15	0	9,67	9,67	12,58	13,87	15,48	-	-
1999	15	2,5	2,9	4,83	6,12	6,12	10,3	-	-
1997	21	0	3,2	4,8	4,51	5,8	7,09	8,06	-
1996	21	0	3,54	4,19	5,48	6,77	6,77	7,09	-
2000	21	0	3,87	3,54	6,77	6,77	6,77	6,77	-
2058	3	0	8,06	8,38	9,67	12,58	14,19	17,74	-
2657	3	0	4,51	5,80	6,77	7,09	11,29	12,58	-
2656	3	0	4,51	10	10	10,8	13,22	14,31	-
2999	3	1,93	5,48	8,87	13,22	17,74	22,58	22,58	-
2997	3	3,87	10,8	14,35	20,96	22,58	31,93	38,38	-
2996	3	3,22	6,77	10,32	11,29	14,35	15,64	17,74	-
0000	7	0	5,80	7,9	10,32	15,16	17,09	22,58	-
2998	7	2,9	2,74	8,87	17,09	20,96	26,12	63,54	-
2805	28	0	5,16	8,38	10,32	12,58	14,35	17,09	45,8
0001	28	0	7,09	8,38	12,58	14,35	18,54	20,96	-
2802	28	0	3,87	7,41	9,35	11,93	14,35	16,45	-
2830	10	0	3,22	5,80	7,9	10,80	14,83	-	-
2835	10	0	6,29	7,41	11,29	12,58	14,35	17,74	-
2831	10	2,58	8,38	11,29	12,58	12,58	13,87	17,09	-

## VIII / ICONOGRAFIA



figura.1. Aspecto macroscópico de la entrada del tubo simple en la cámara anterior.



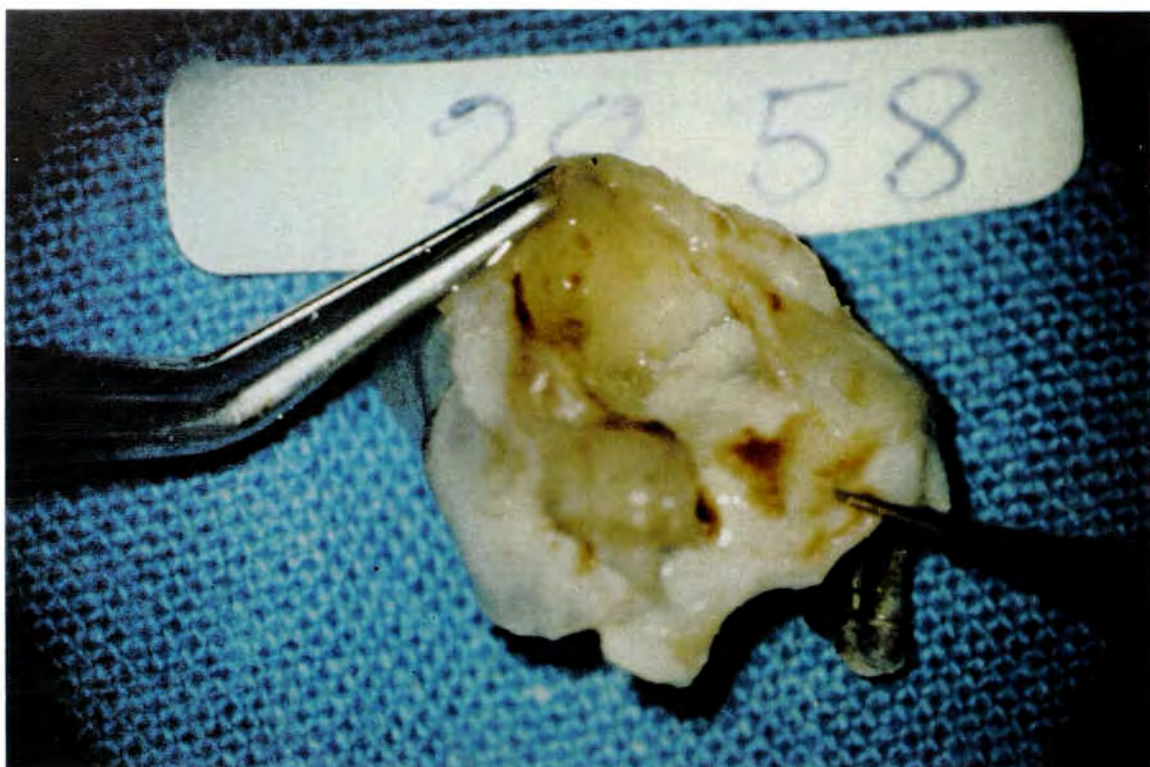


figura 2. Trayecto subconjuntival de un tubo simple al tercer día postoperatorio. Los procesos de cicatrización todavía no han sellado el espacio conjuntivo-tenoniano y podemos despegar los planos y observar la entrada del tubo simple de silicona en la cámara anterior.

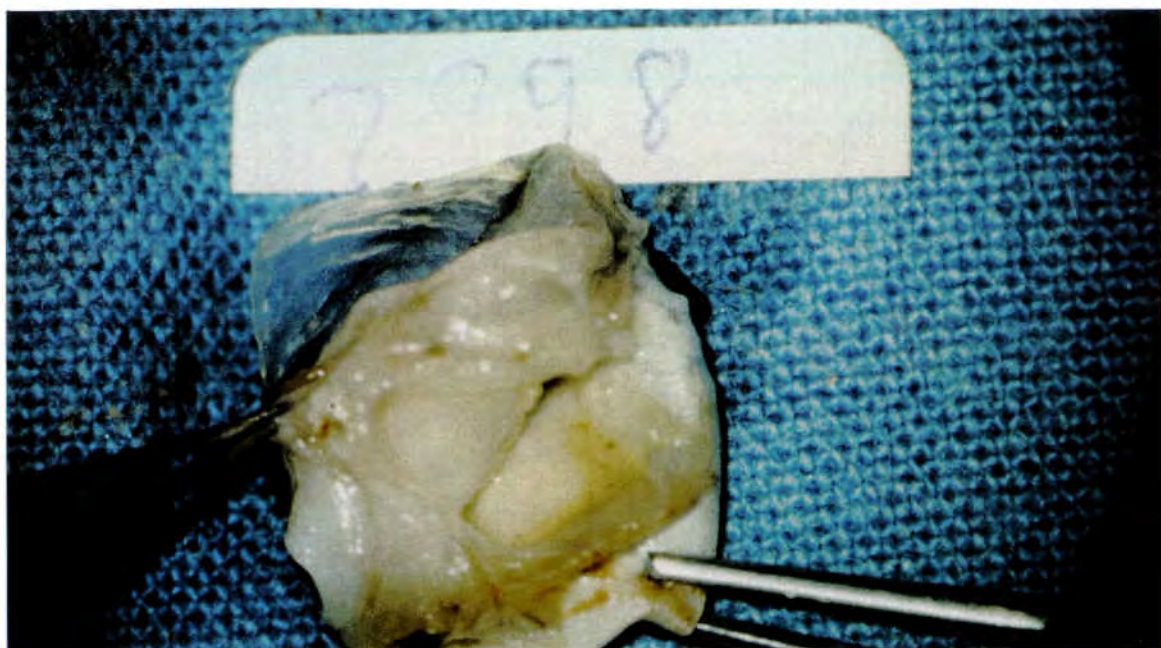


figura 3. Aspecto de la cápsula formada alrededor de un implante de Molteno a los siete días del postoperatorio.



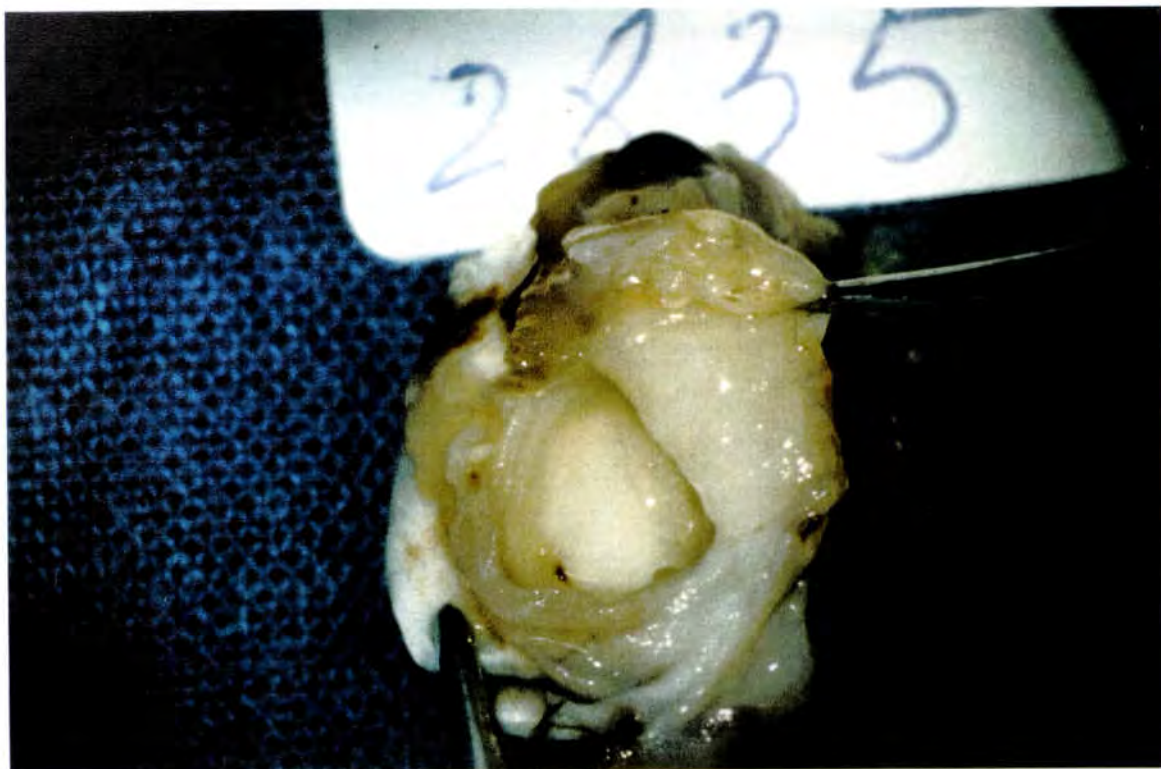


figura 4. Aspecto de la cápsula formada alrededor de un implante de Molteno al 10° día postoperatorio

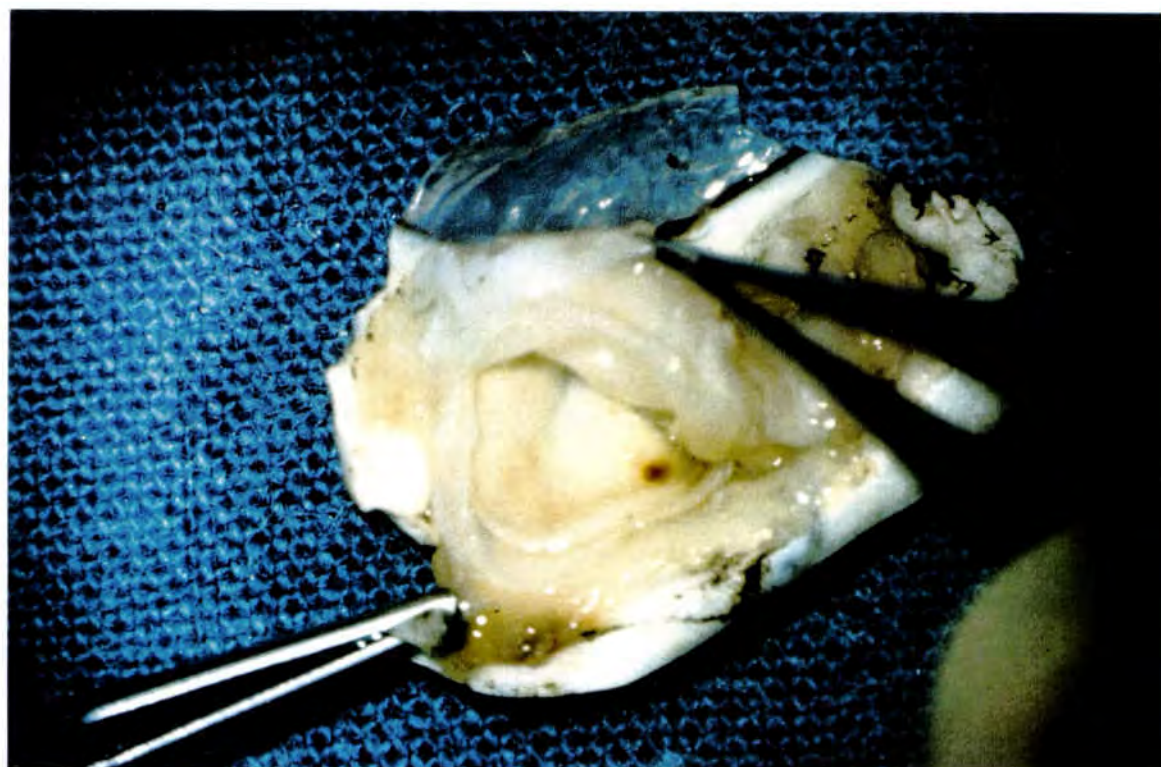


figura 5. Aspecto de la cápsula formada alrededor de un implante de Molteno el 21° día postoperatorio.



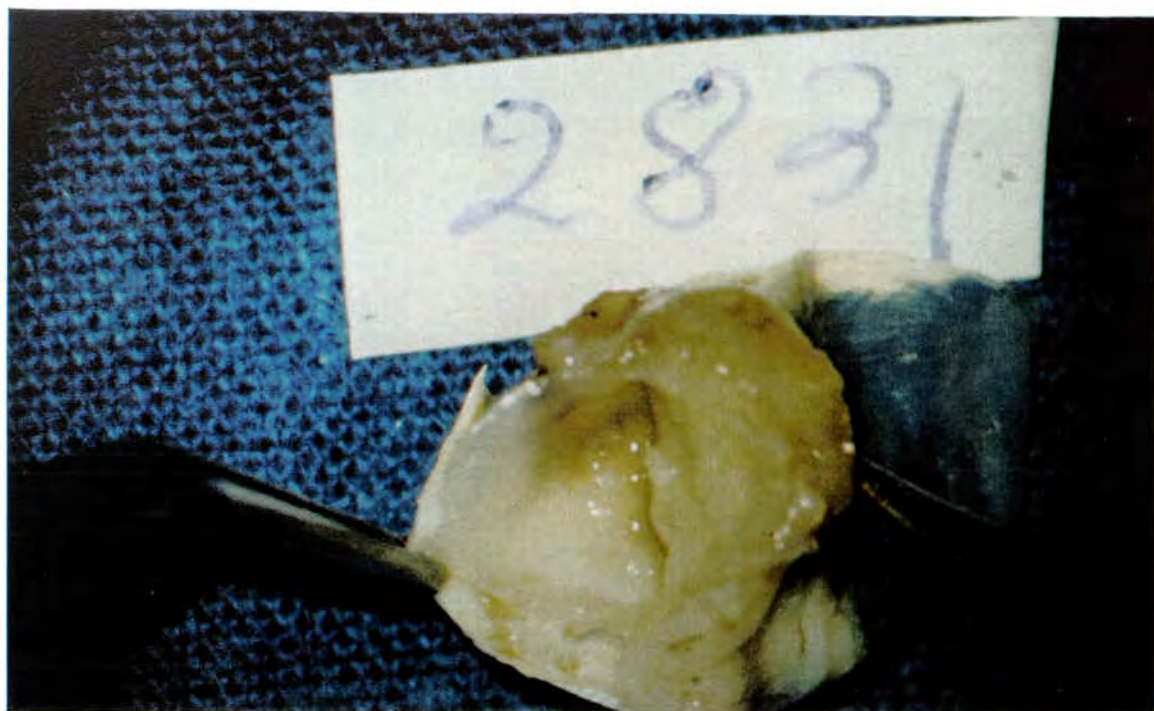


figura 6. Aspecto macroscópico de la cápsula formada alrededor de la válvula de Krupin en el 10° día postoperatorio.



figura 7. Cápsula alrededor de la válvula de Krupin el 28° día postoperatorio.



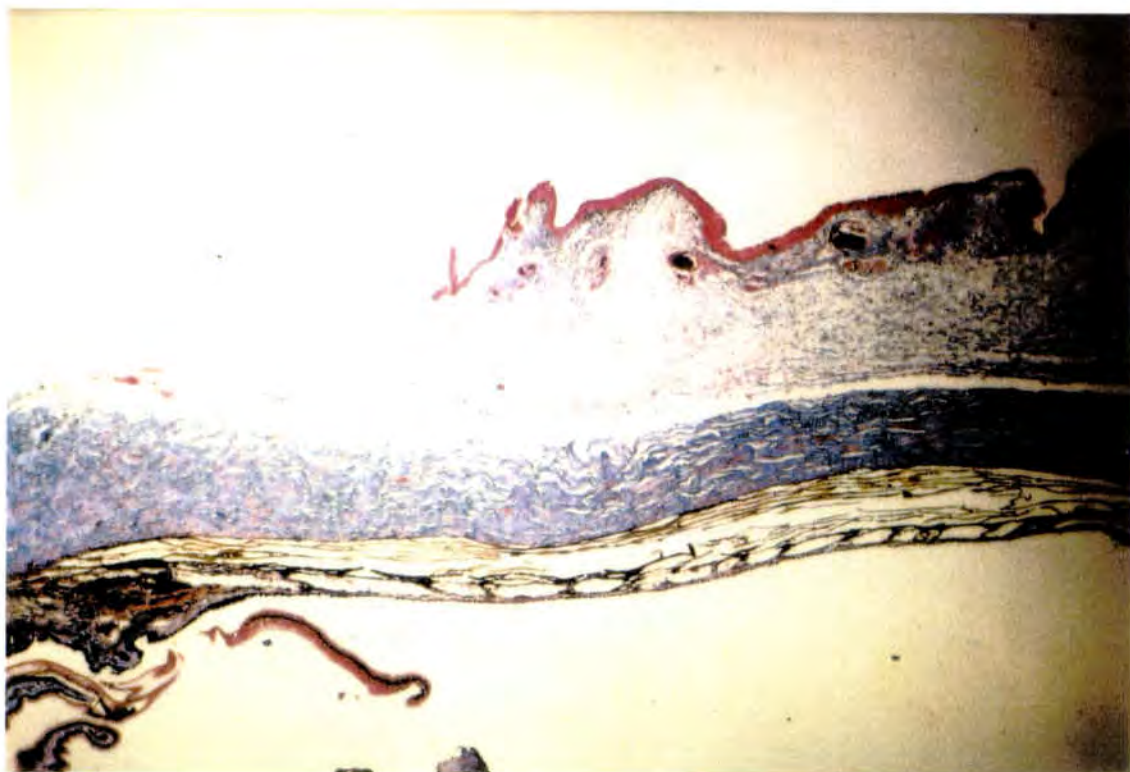


figura 8. Conejo n° 2999, portador de tubo simple examinado el tercer día postoperatorio. Se observa el trayecto del tubo entre la esclerótica y el tejido conjuntivo-tenoniano. (Masson).

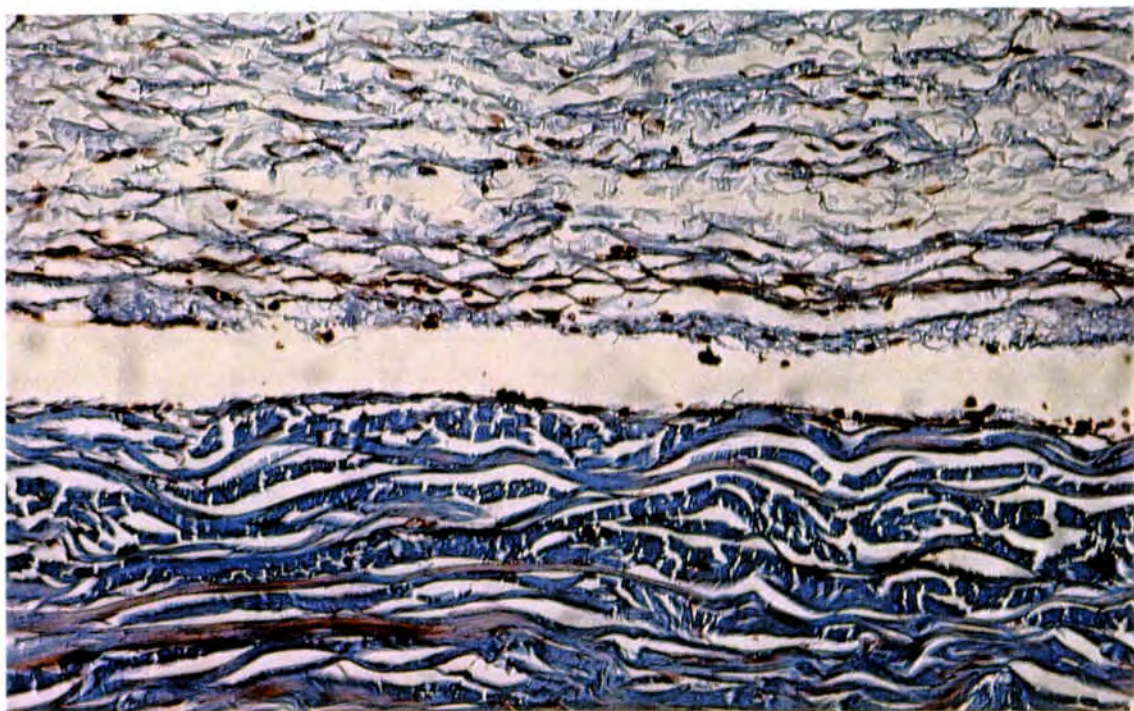


figura 9. Conejo n° 2999 (tubo simple, 3 días). El trayecto del tubo muestra muy poca reacción tisular al tercer día del periodo postoperatorio.

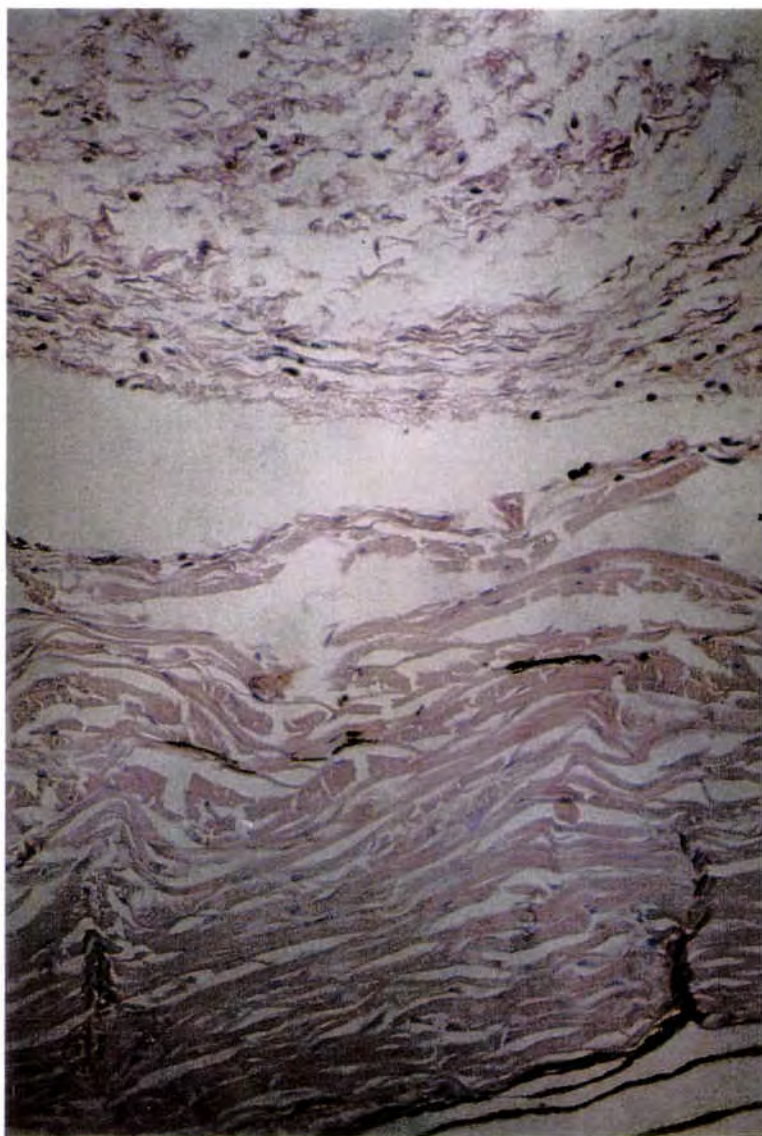


figura 10. Conejo n° 2999. A mas aumento se aprecia la falta de recubrimiento alrededor del tubo simple al tercer día postoperatorio.



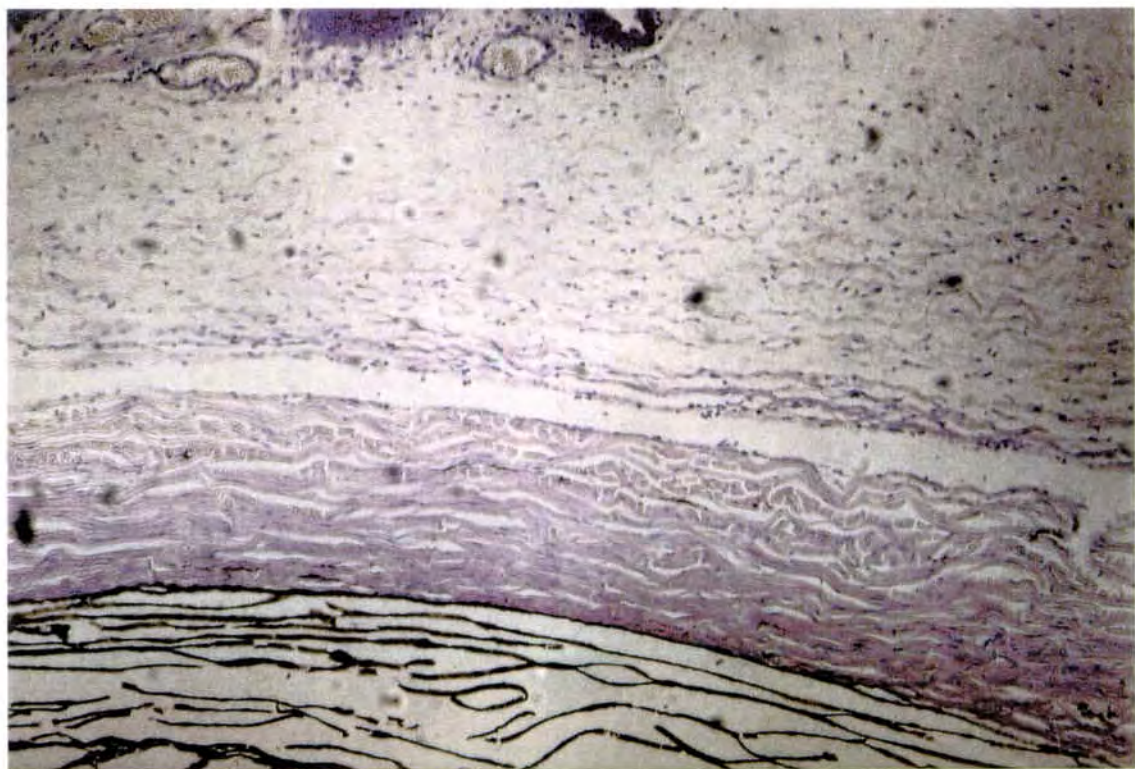


figura 11. Conejo n° 2999. (Tubo simple, 3 días). La tinción PAS muestra la falta de endotelización del trayecto del tubo.

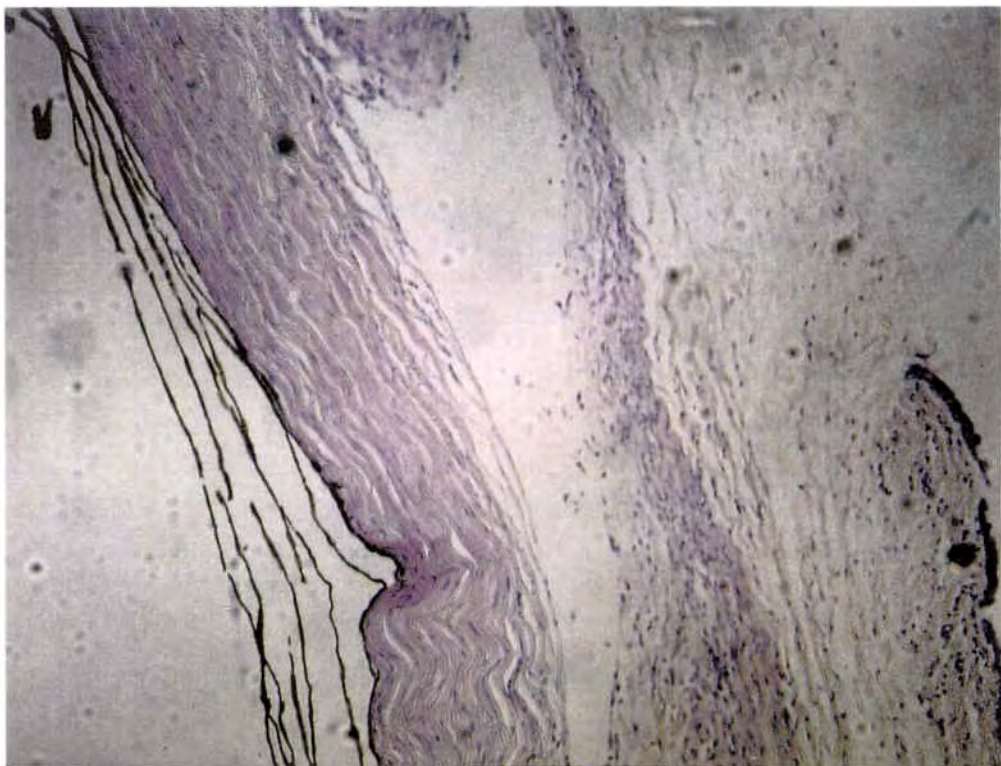


figura 12. Conejo n° 1998. (Tubo simple, 15° día). Se observa la formación de una pequeña ampolla en el extremo externo del tubo. Los fibroblastos dispuestos a lo largo del trayecto del tubo se ordenan formando una pseudocápsula de reducidas dimensiones.

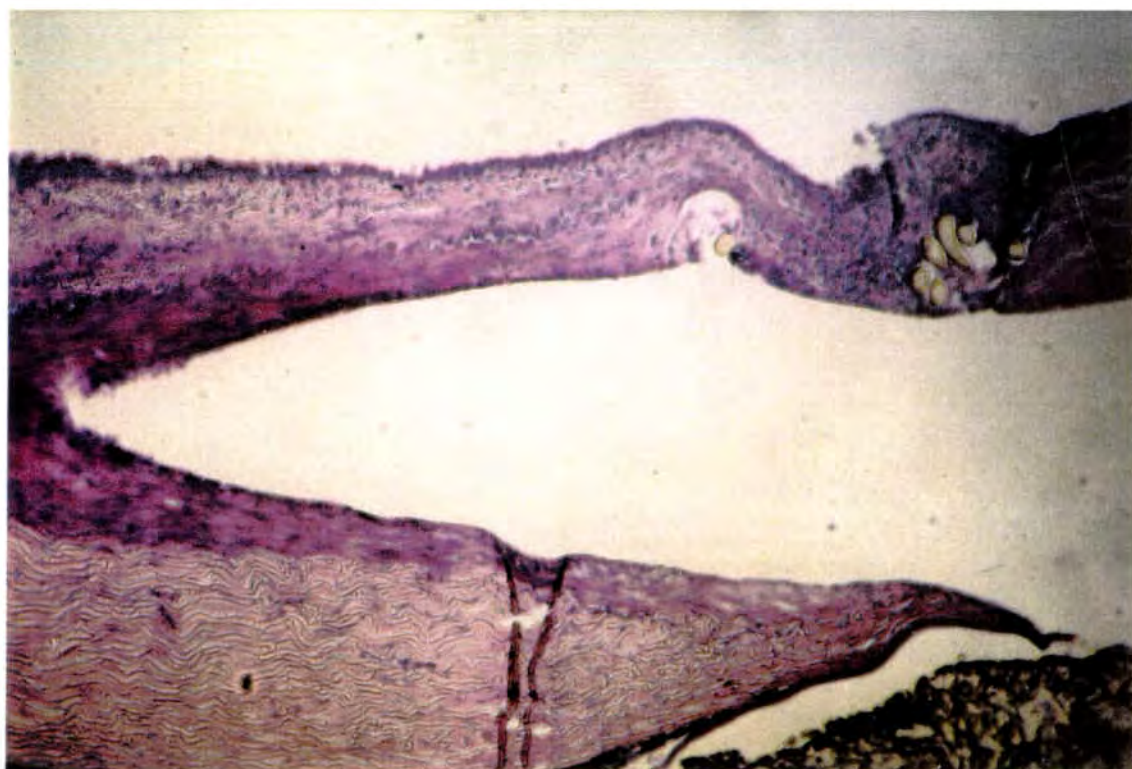


figura 13. Detalle de la entrada del tubo simple en la cámara anterior en el conejo n°1997 a los 21 días del postoperatorio.



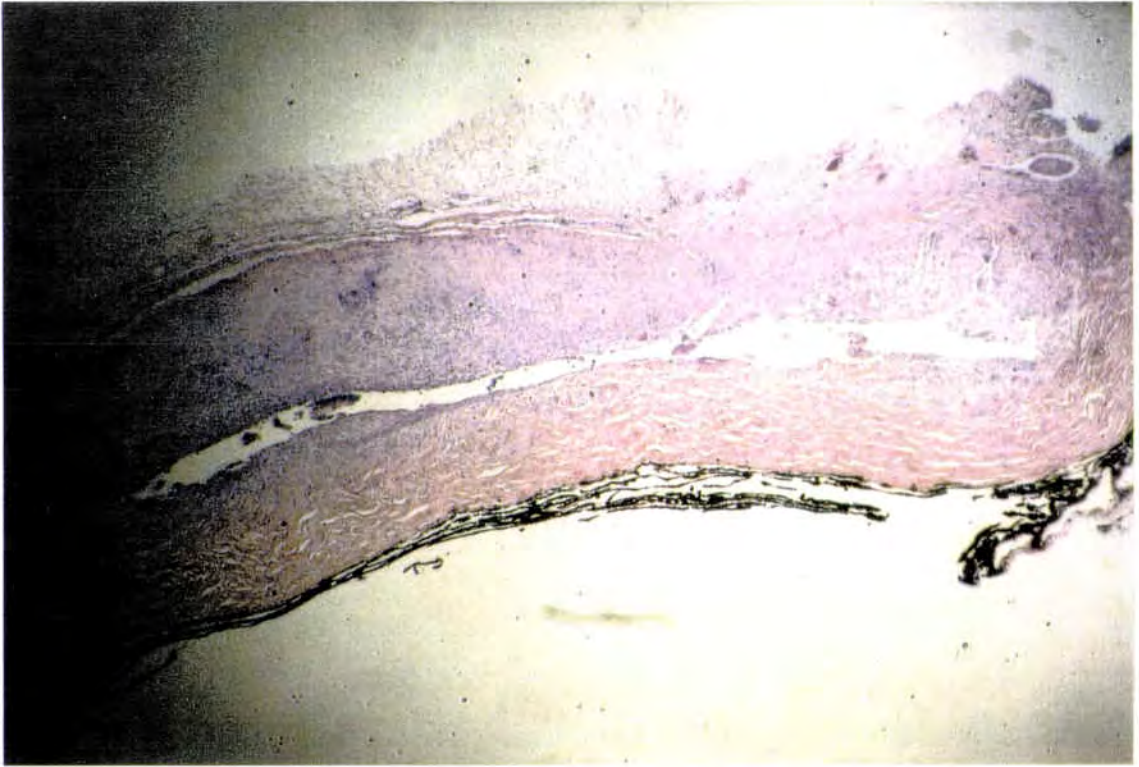


figura 14. Aspecto de la pseudocápsula formada alrededor del implante de Molteno el 15° día postoperatorio. El lado conjuntival muestra mayor grosor de las fibras colágenas que el lado escleral. (HE) .

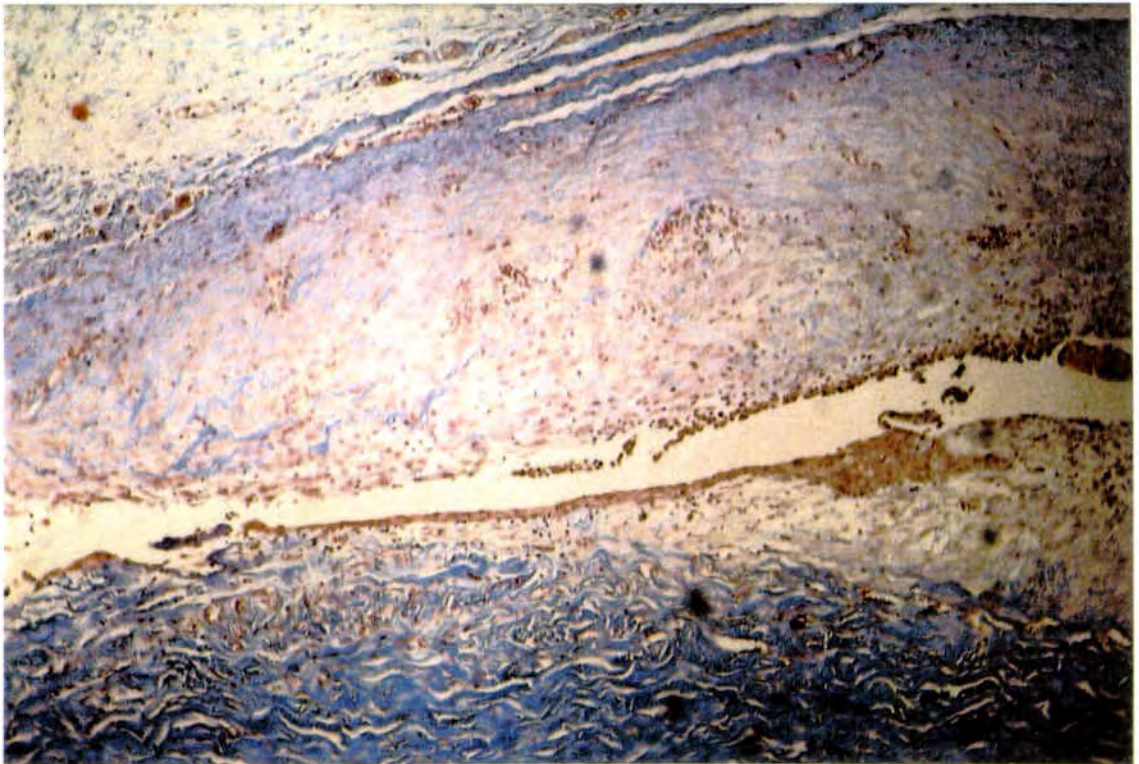


figura 15. Molteno 15° día. Islotes epiteliales alcanzan el interior de la pseudocápsula. (Masson)



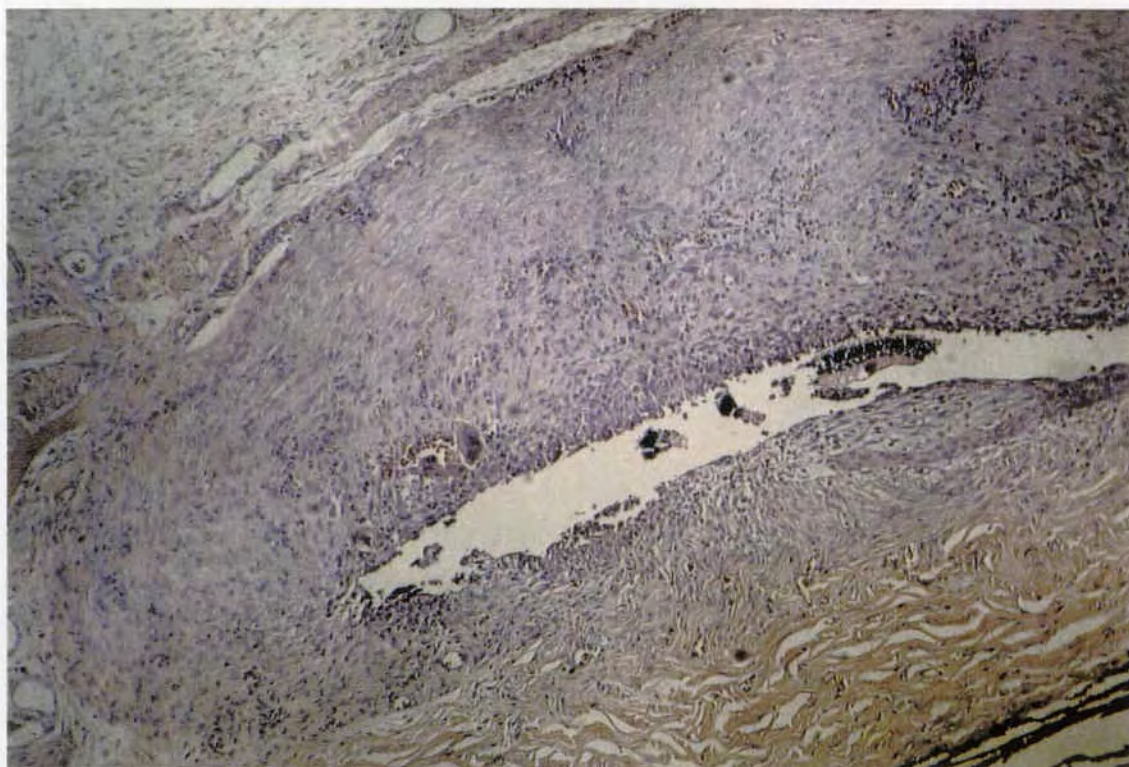


figura 16. Detalle de la figura 15. Se aprecian con claridad las dimensiones de la pseudocápsula. La célula principal que podemos observar es el histiocito y el fibroblasto, pero se observa un pequeño islote de células epiteliales. (HE)

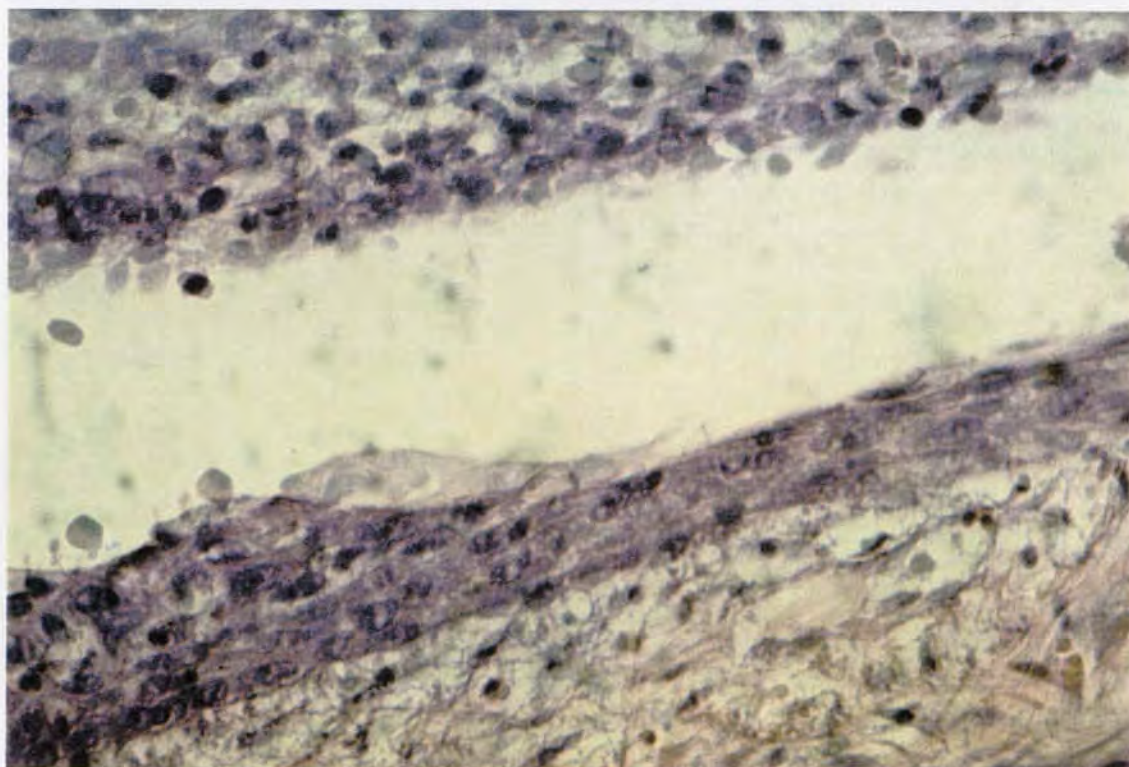


figura 17. Detalle de la figura anterior.



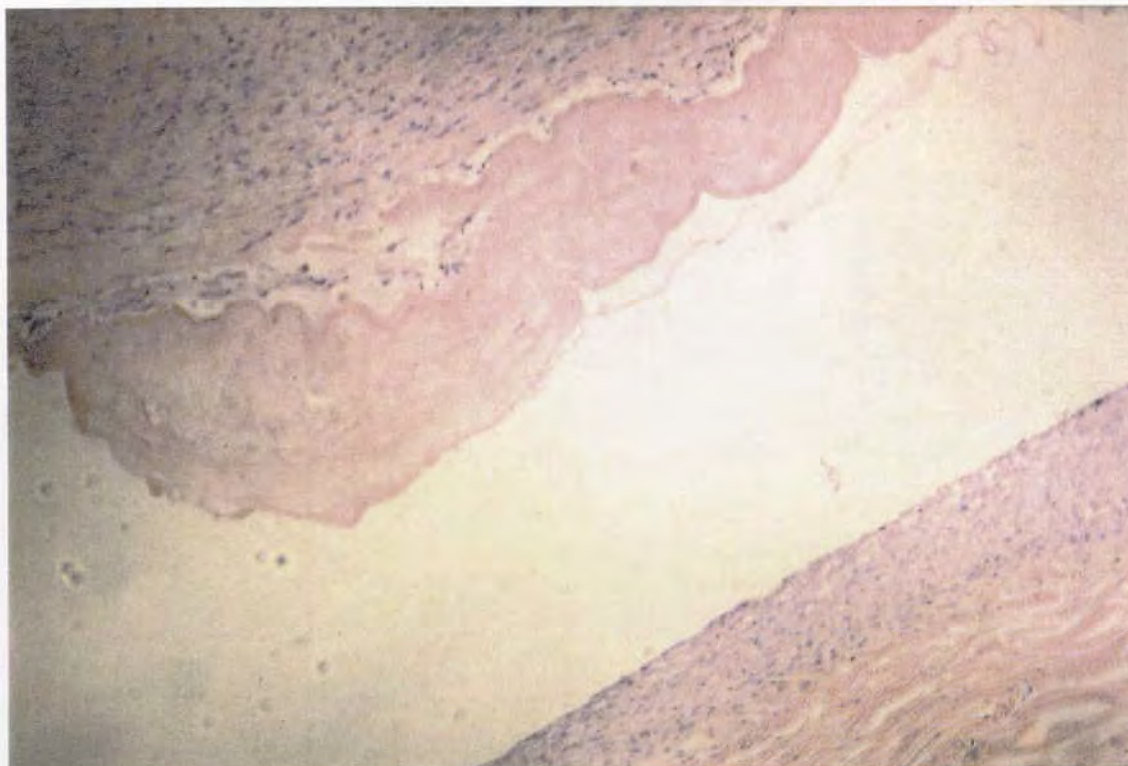


figura 18. Conejo n°2831. Se aprecia un coágulo de fibrina en el interior de la pseudocápsula en el 10° día postoperatorio.

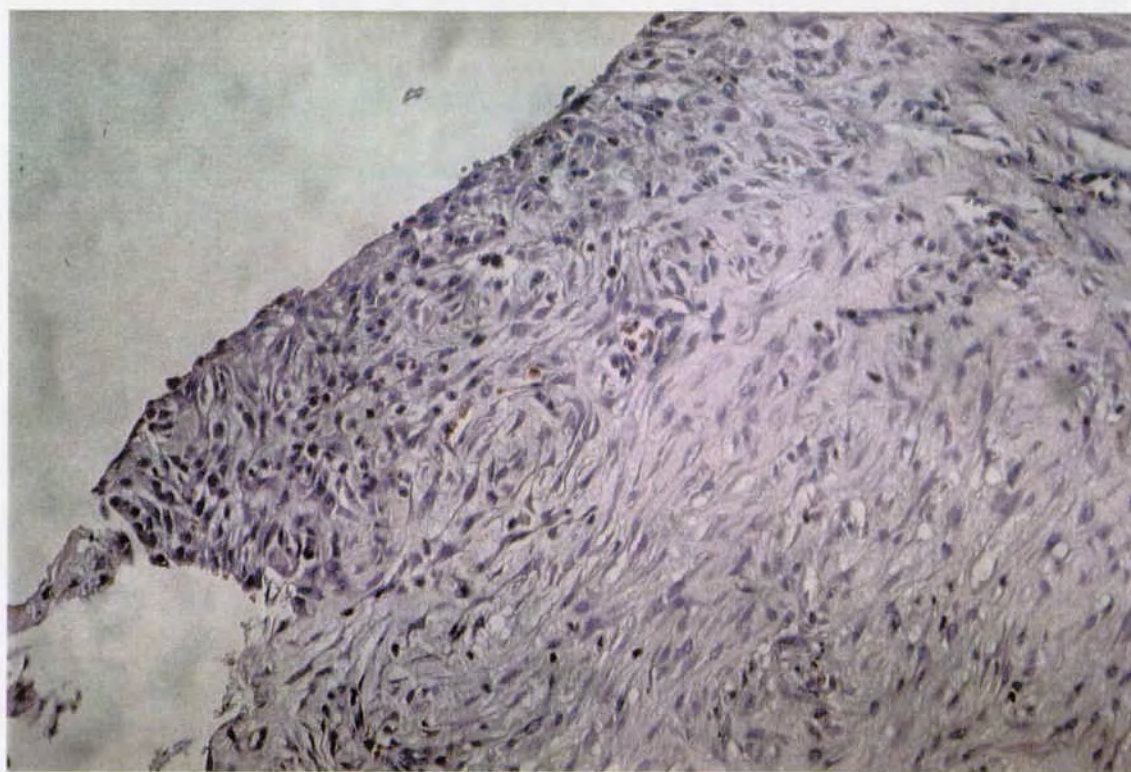


figura 19. Conejo n° 2830. Detalle de la estructura de la pseudocápsula el 10° día postoperatorio.



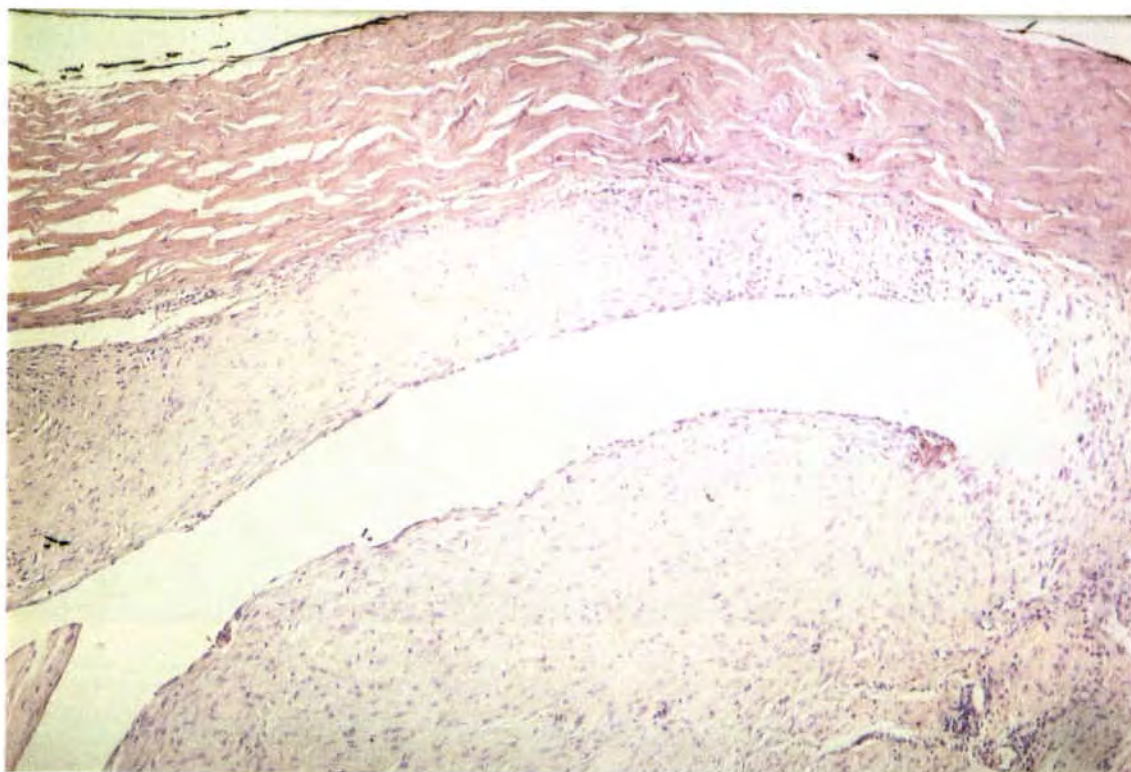


figura 20. Conejo n°0001. El tejido colágeno está mas estructurado y mas compacto. La pseudocápsula está bien diferenciada de los tejidos circundantes.

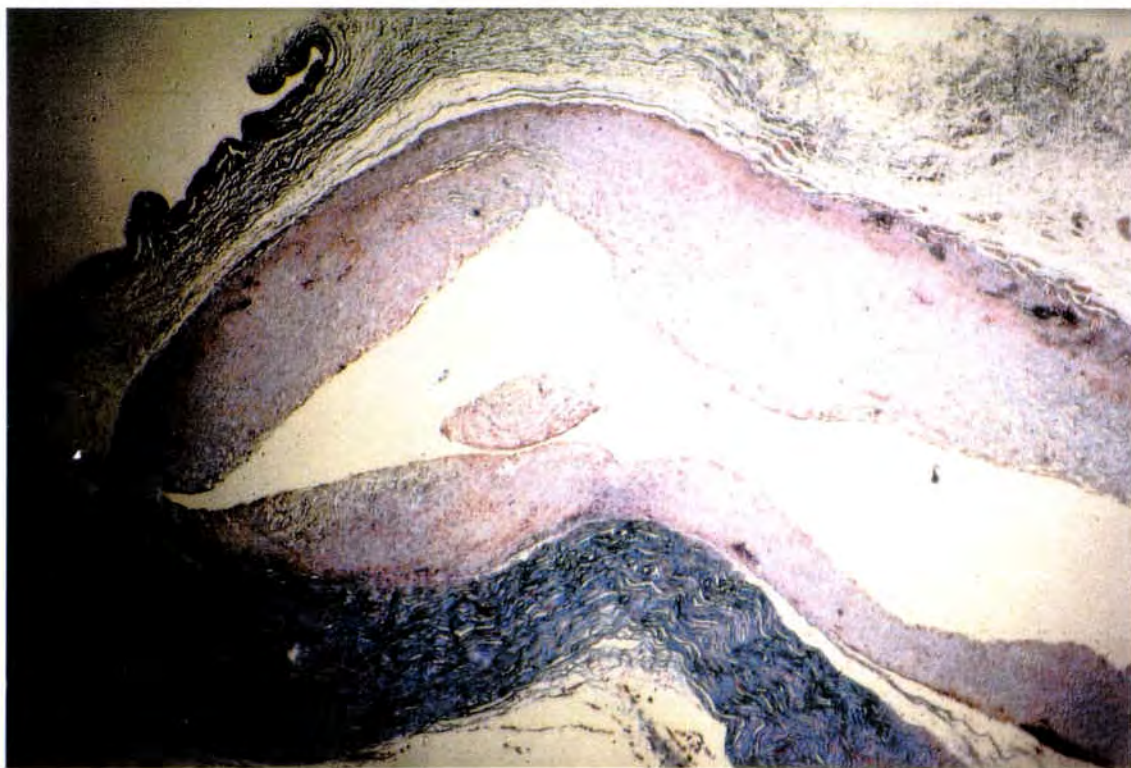


figura 21. Conejo n° 0001. El centro de la cápsula presenta tejido colágeno menos estructurado.





figura 22. Conejo n°0001. (Molteno día 28). La célula predominante es el histiocito y el fibroblasto. No se aprecia reacción inflamatoria.

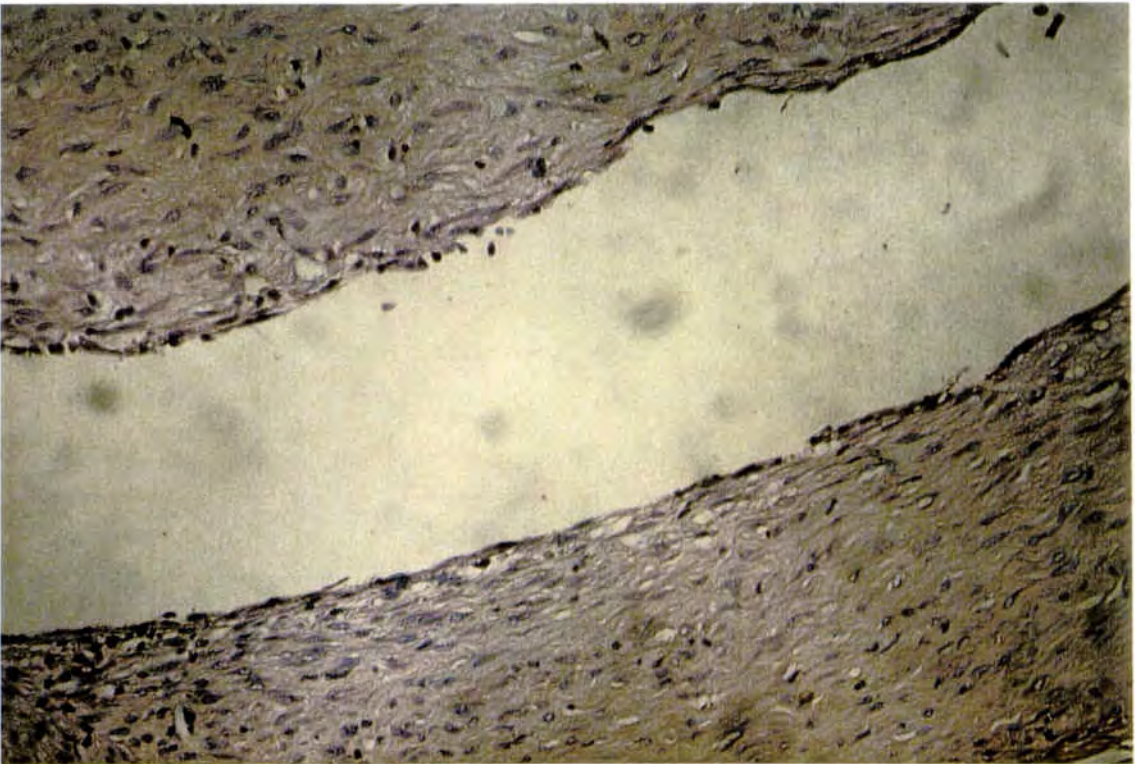


figura 23. Detalle de la figura anterior. Se puede apreciar la distribución de los fibroblastos mas compactos a medida que nos acercamos al borde de la pseudocápsula.

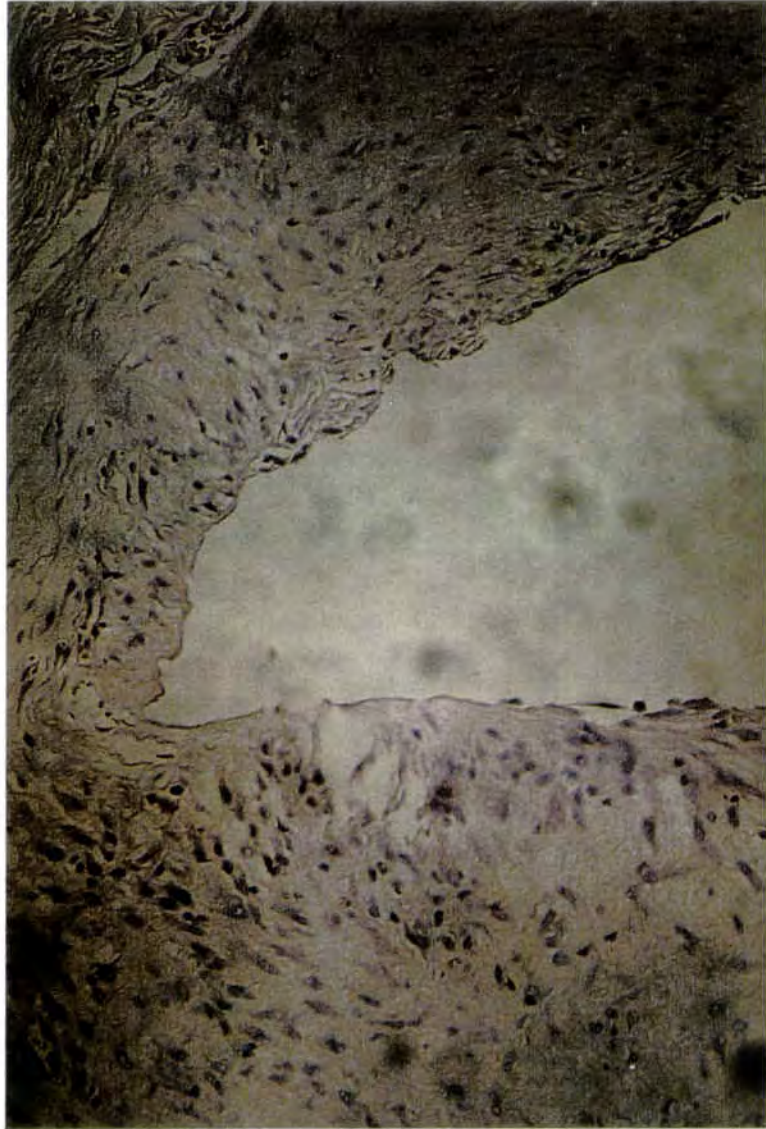


figura 24. Distribución de los fibroblastos en el ojo derecho del conejo n° 0001.



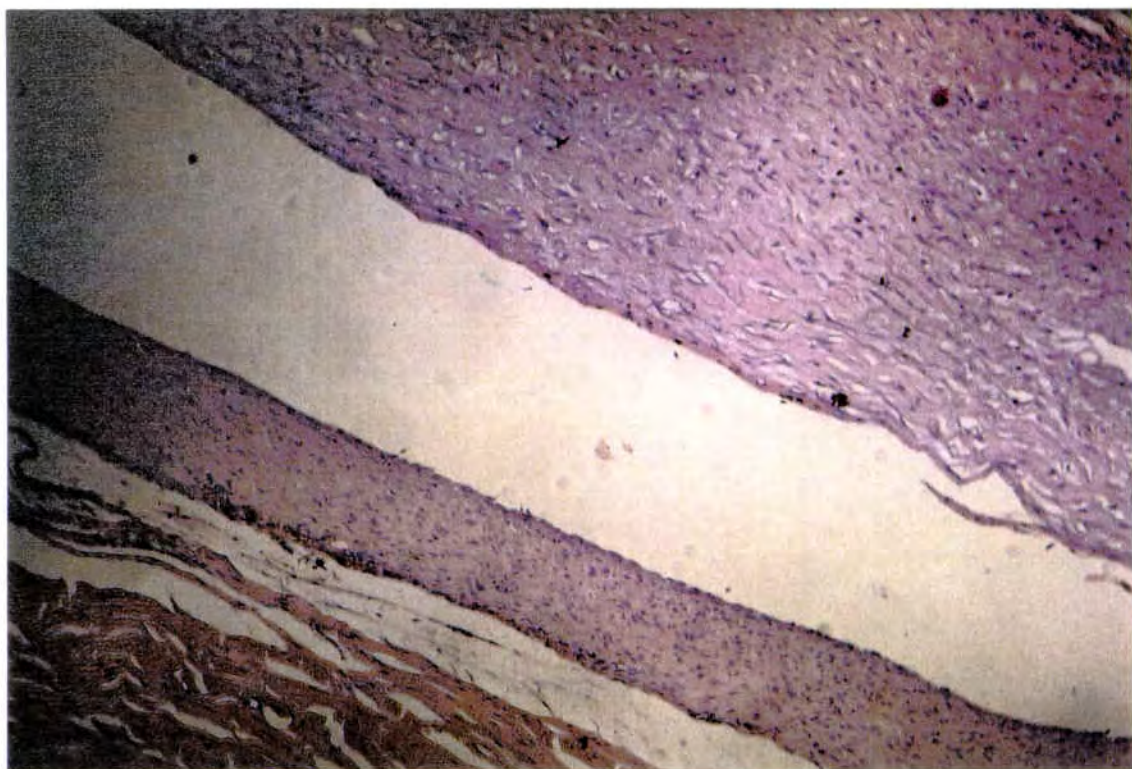


figura 25. Conejo n° 2802. Pseudocápsula formada alrededor del implante de Molteno el día 28 del postoperatorio.

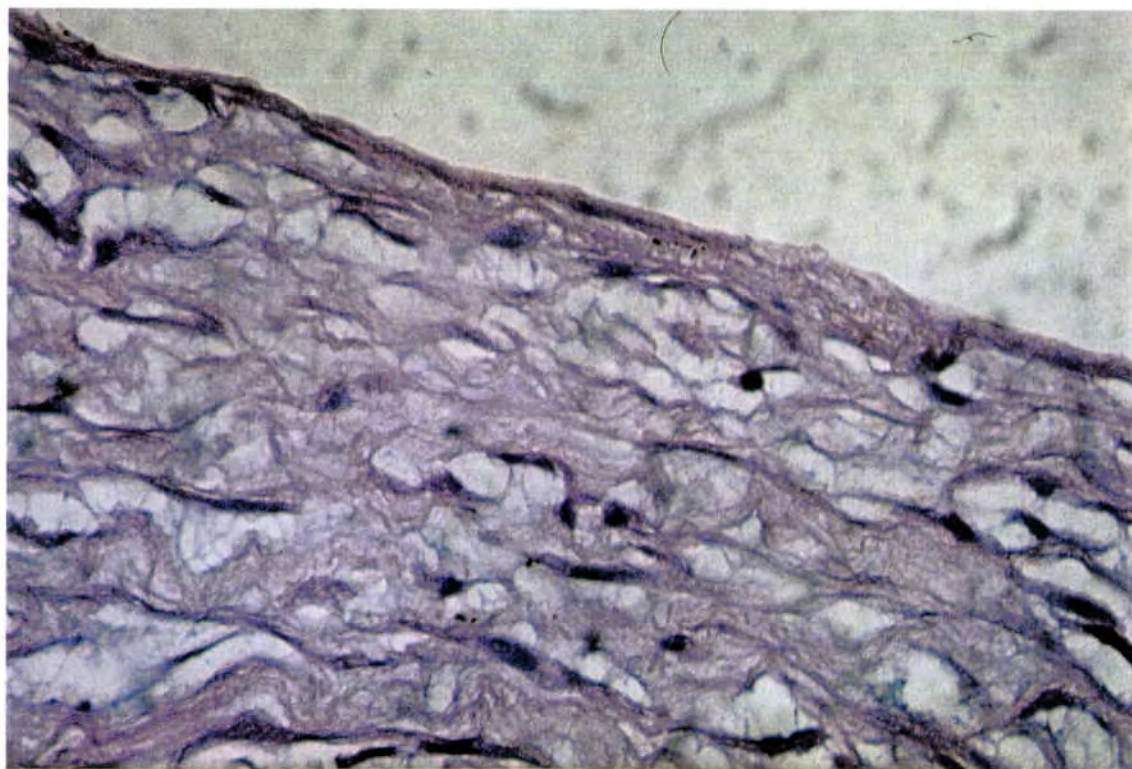


figura 26. Detalle de la muestra anterior



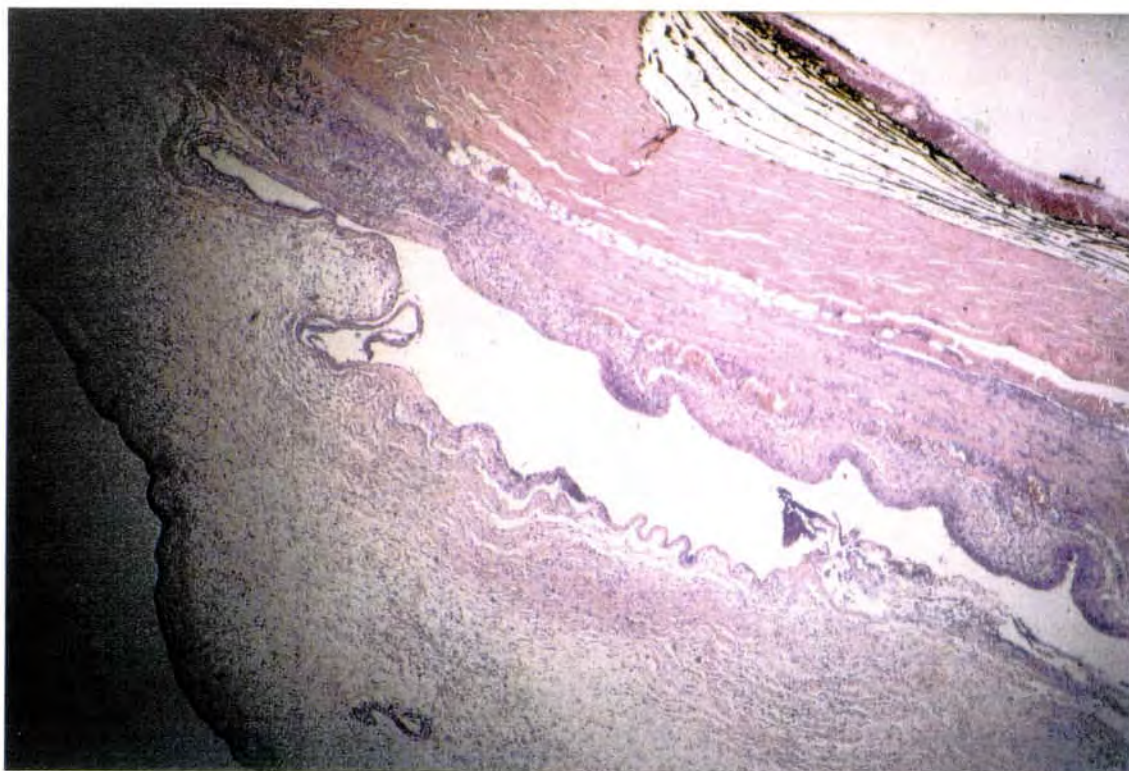


figura 27. Conejo n°2997. Reacción tisular a la válvula de Krupin en el tercer día postoperatorio. Se aprecia una importante infiltración inflamatoria con leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos.

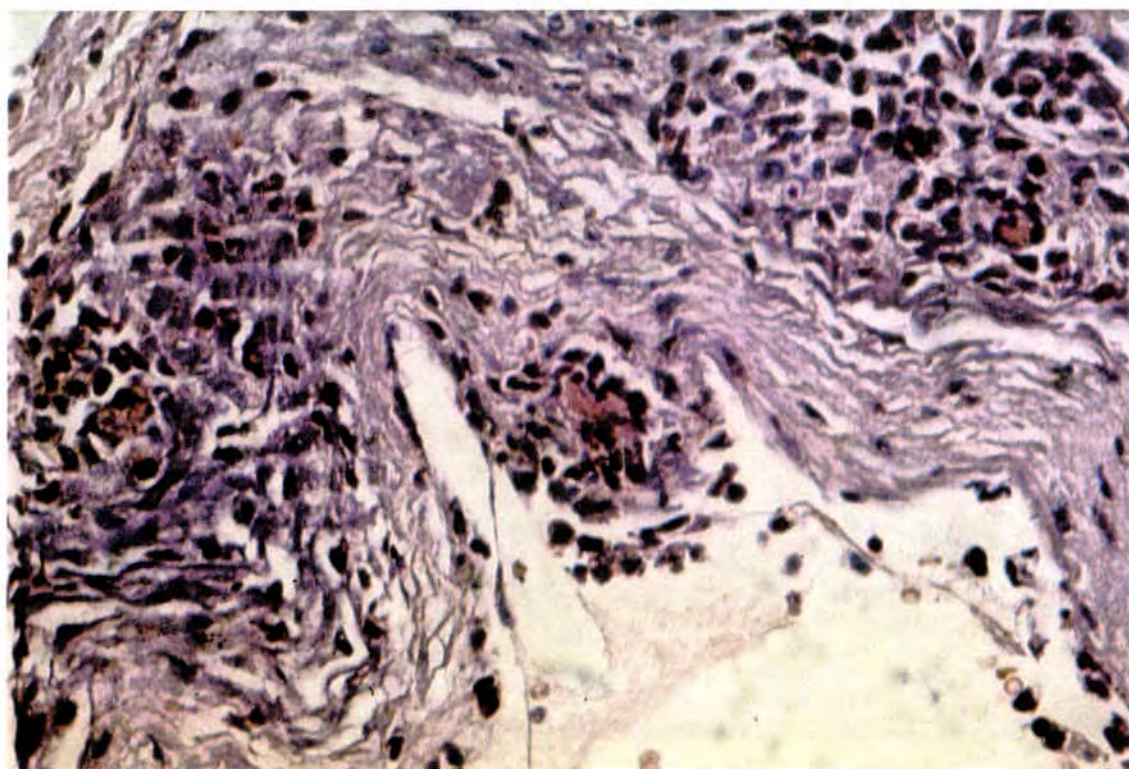


figura 28. Conejo n°2997. Detalle de la ilustración anterior.



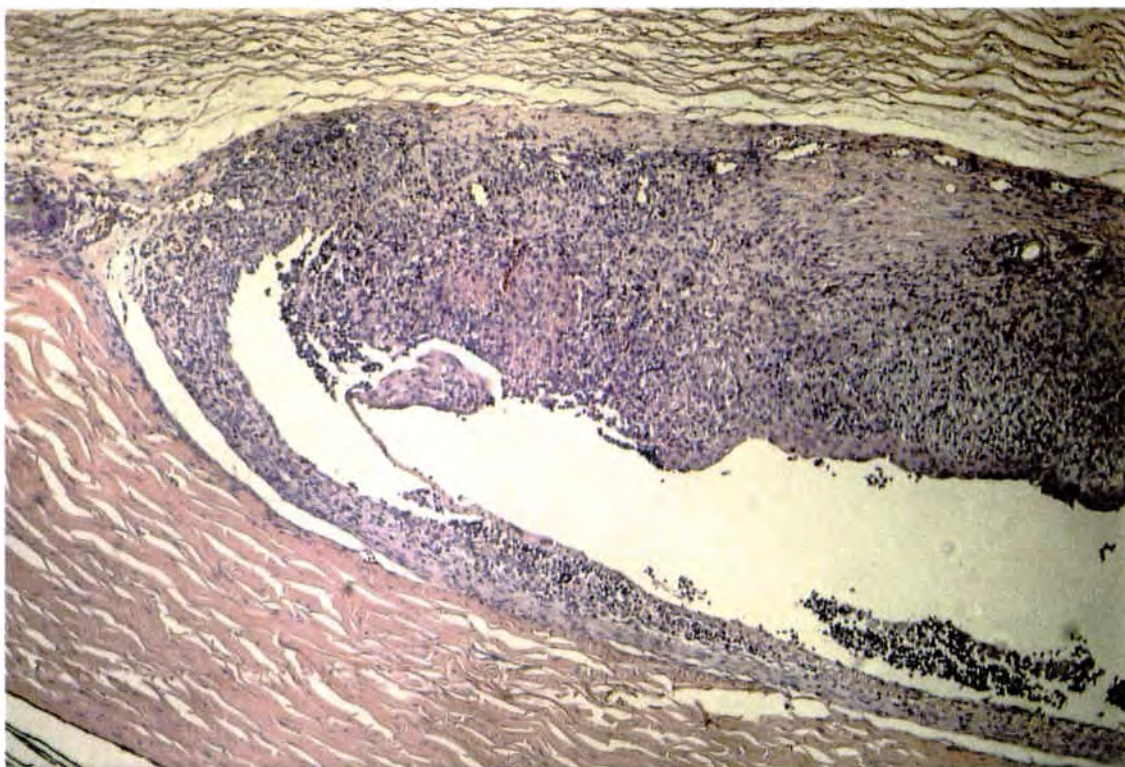


figura 29. Conejo n°2831. Pseudocápsula alrededor de la válvula de Krupin el 10° día postoperatorio. Se aprecia infiltrado inflamatorio abundante.

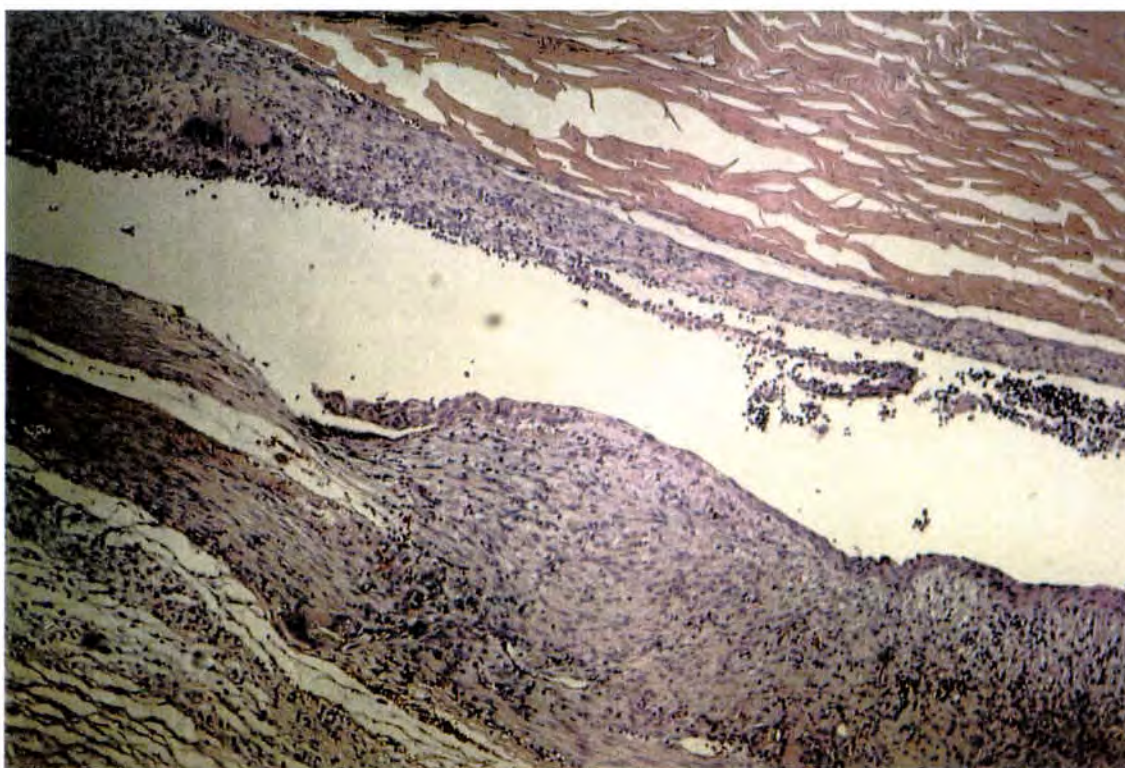


figura 30. Conejo n°2831. (Krupin, 10° día). Infiltrado inflamatorio.



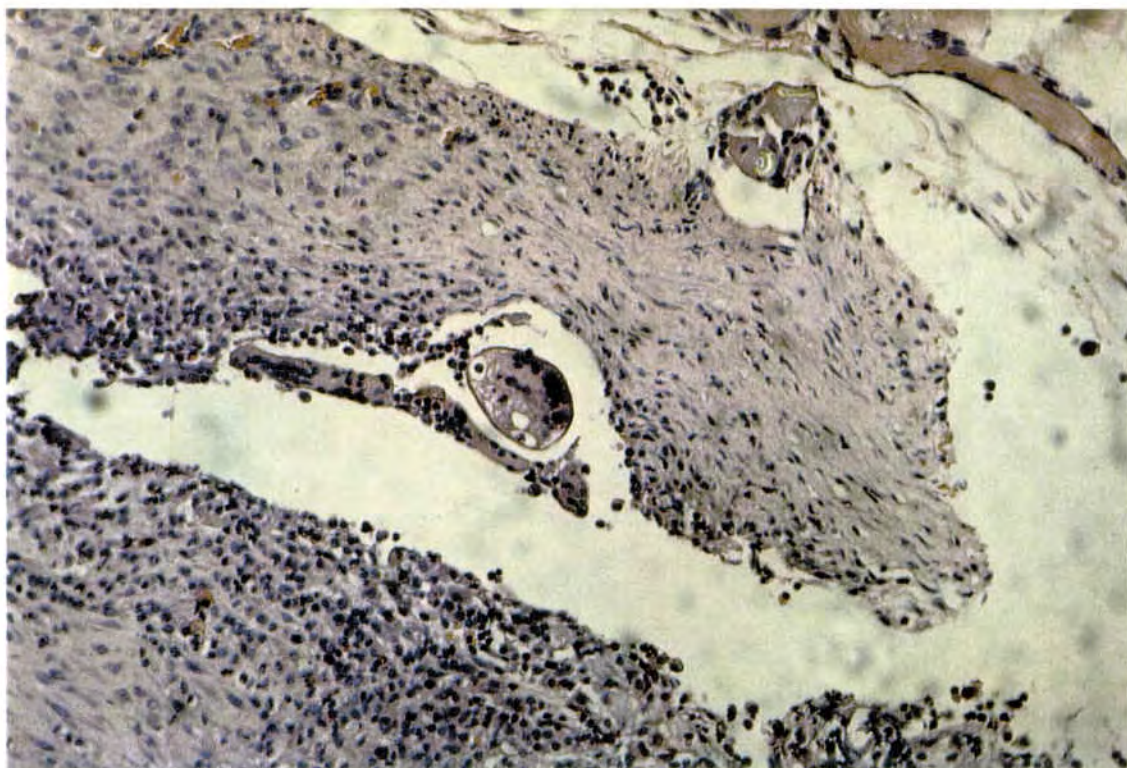


figura 31. Conejo 2831. Infiltrado inflamatorio

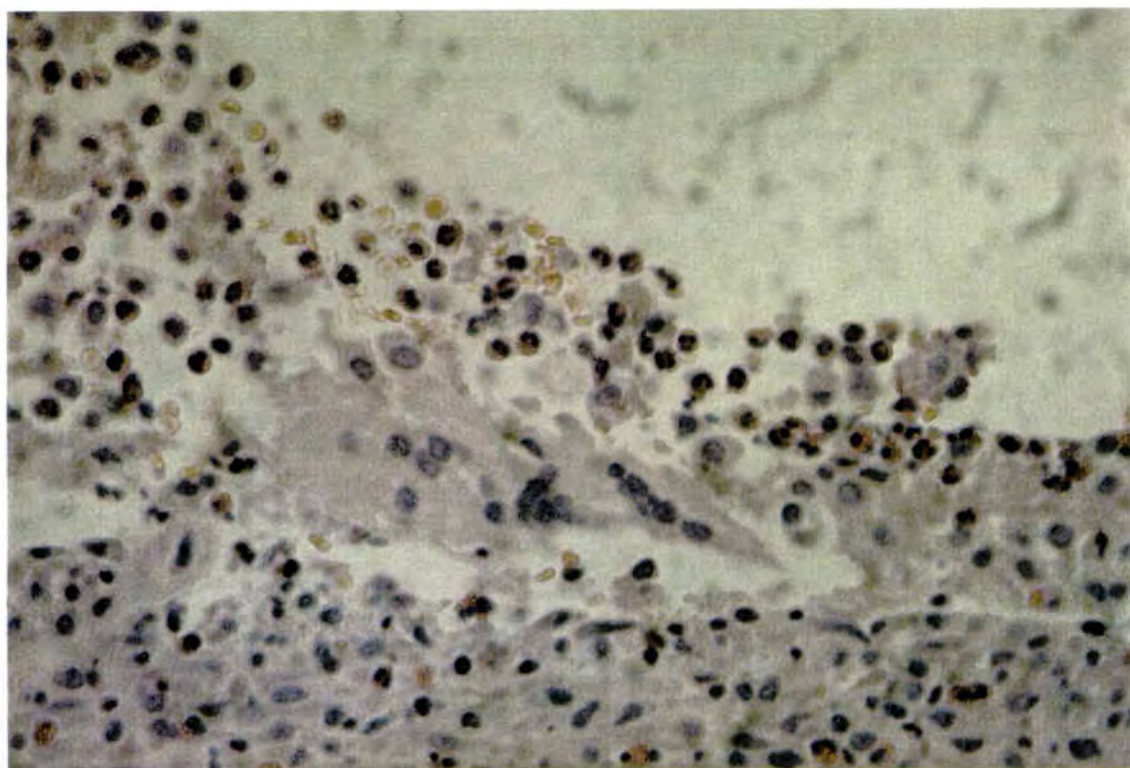


figura 32. Detalle de la ilustración anterior.



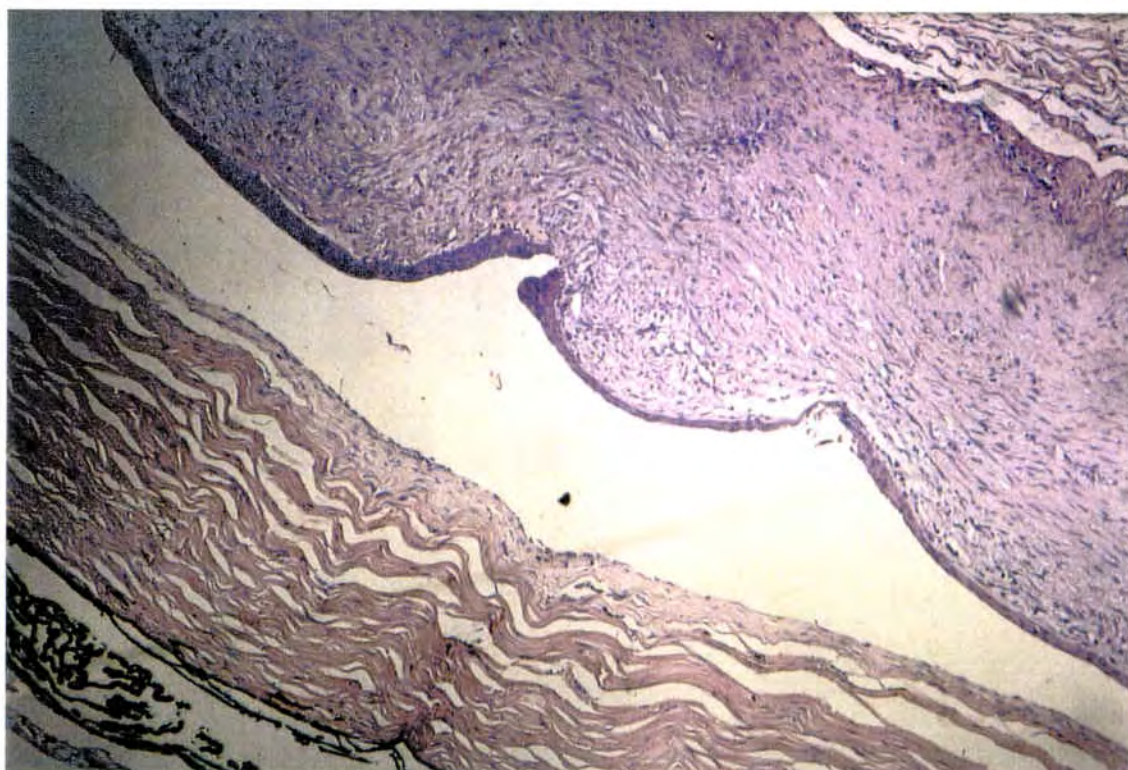


figura 33. Conejo n°2805. Pseudocápsula alrededor de la válvula de Krupin el día 28 del postoperatorio. Se observa la invasión epitelial forrando la porción central.

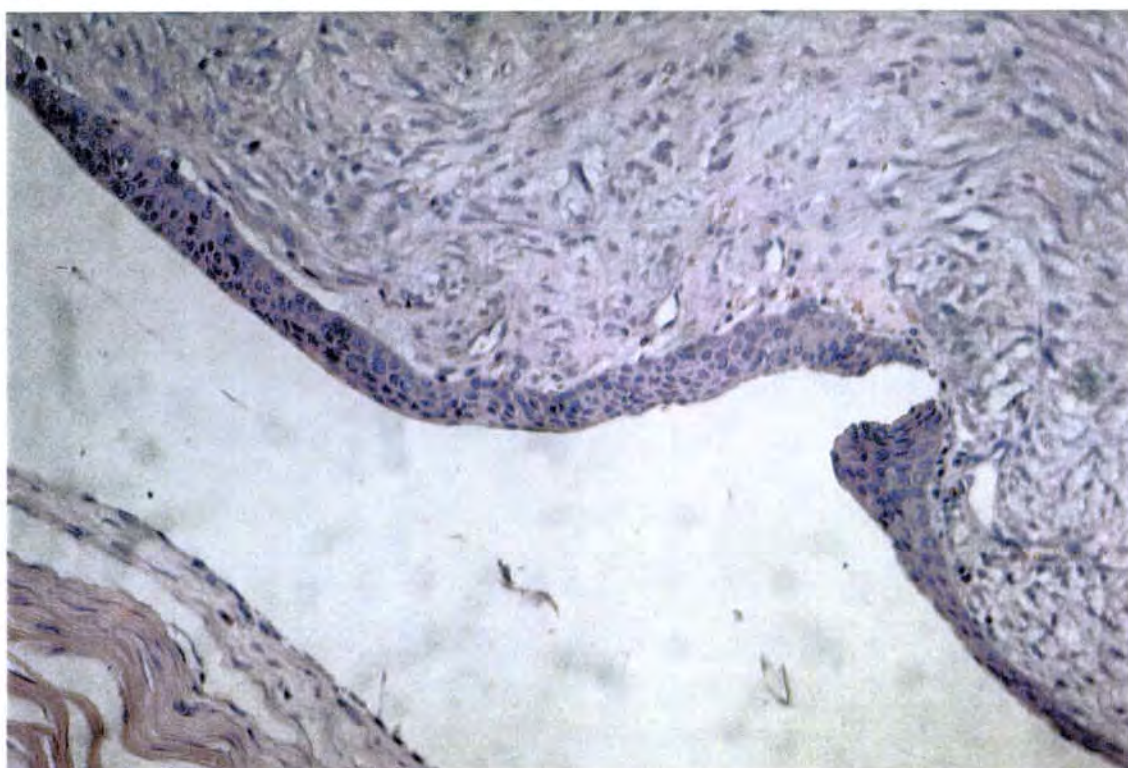


figura 34. Conejo 2805. Detalle de la ilustración anterior que muestra el tejido epitelial en el interior de la pseudocápsula.

## IX / BIBLIOGRAFIA



# VIII / BIBLIOGRAFIA.

1. Kronfeld PC: The History of Glaucoma. Clinical Ophthalmology. Duane TD, Jaeger EA, (ed.) Philadelphia, Harper & Row. Vol 3, Ch 41, p.1, 1984.
2. Banister R : "A treatise of one hundred and thirteen diseases of the eyes and eyelides". London, 1622.
3. Mackenzie W: Practical Treatise on the Diseases of the Eye. London: Longmans, Reese, Orme Brown and Green, 1830, p 710.
4. Albert, DM: Jaeger's Atlas of Diseases of the Ocular Fundus. Philadelphia: Saunders, 1972, pp 67-79.
5. von Graefe A: Vorläufige Notiz über das Wesen des Glaucoms. Arch Ophthalmol 1:371, 1854.
6. Weber, A: Ein Fall von partieller Hyperämie der Chorioidea bei einem Kaninchen. Arch Ophthalmol 2:133, 1855.
7. Some factors in the production of low-tension glaucoma Br J Ophthalmol 56:229,1972.
8. Drance, SM. Morgan, RW, Sweeney, VP: Shock induced optic neuropathy. A case of nonprogressive glaucoma. N Engl J med 288:392, 1973.
9. Chumbley, LC, Brubaker, RF: Low-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 81:761, 1976.
10. Drance SM, Sweeney, VP, Morgan RW, Feldman, F: Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. Arch Ophthalmol 89:457, 1973.
11. Spaeth GL :Lowering Intraocular Pressure alters the clinical course of glaucoma: Modifying Surgical Technique can change the results. Glaucoma Update IV. Krieglstein GK Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991.
12. Schwalbe G: Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen. Arch mikrosk Anat 6:261, 1870.
13. Leber, T: Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge. von Graefe's Arch Ophthalmol 19:87, 1873.

14. Bentzen CF, Leber T: Ueber die Filtration aus der vorderen Kammer bei normalen und glaukomatösen Augen. von Graefe's Arch Ophthalmol 41:208, 1895
15. Knies, M: Ueber das Wesen des Glaukoms. von Graefe's Arch Ophthalmol 22:163, 1876.
16. Seidel E: Weitere experimentelle untersuchungen über die quelle und den verlauf der intraokularen saftstromung IX Mitterlung Über den abfluss des kammerwasser aus der vorderen augenkammers, von Graefes Arch Ophthal 104:537, 1921.
17. Seidel E: Weitere experimentelle untersuchungen über die quelle und den verlauf der intraokularen saftstromung. XII Mitterlung über den manometrischen nachweis des physiologeschen druckgefalles zwischen vorderkammer und Schlemmscher kanal, von Graefes Arch Ophthal 107:101, 1921.
18. Seidel E: Weitere experimentelle Untersuchungen über die quelle und den Verlauf der intraokularen Saftströmung: VI. Die Filtrationsfähigkeit, eine wesentliche Eigenschaft der Skleralnarben nach erfolgreicher Elliotscher Trepanation. von Graefe's Arch Ophthalmol 107:158, 1921.
19. Ascher, KW: The aqueous veins. I. Physiological importance of the visible elimination of intraocular fluid, Am J Ophthalmol 25:1174, 1942.
20. Duke - Elder S: System of Ophthalmology. Vol 4. C.V. Mosby Co., St Louis, 1968.
21. Chandler, PA, Grant, WM: Ocular hypertension vs open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 95:585, 1977.
22. Kolker, AE, Becker, B: Ocular hypertension vs open angle glaucoma: A different view. Arch Ophthalmol 95:586, 1977,
23. Shaffer,R: Glaucoma suspect or ocular hypertension? Arch Ophthalmol 95:588, 1977.
24. Phelps, CD: Ocular hypertension: to treat or not to treat? Arch Ophthalmol 95:588, 1977.
25. Bengtsson B,: The prevalence of glaucoma. Br J Ophthalmol 65:46-49, 1981.
26. Eddy DM, Sanders LE, Eddy JF: The value of screening for glaucoma for tonometry. Surv Ophthalmol 28:194-205, 1983.

27. Anderson DR Glaucoma: The damage caused by pressure XLVI Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 108:485-495, 1989.
28. Leydhecker, W: Zur der Breitung des Glaucoma Simplex in der Scheinbar gesunden Augenarztlich nicht behandelten Bevolkerung, Doc Ophthalmol 13:350, 1959.
29. Streeter GL: Developmental horizons in human embryos. Contrib Embryol 34:165, 1951
30. Mann I: The development of the human Eye. Cambridge University Press, 1964.
31. Giroud A: Phenomenes d'induction et leur perturbation chez les mammiferes. Acta Anat 30:297-306, 1957.
32. Clavert A: Contribution a l'etude des interactions entre l'ebauche nerveuse de l'oeil et l'ebauche cristallinienne. Arch Hist Embr Norm Exp 55:75-104, 1972.
33. Stroeve OG: The role of the lens epithelium in the induction of iris and ciliary body tissue. Dokl Acad Nauk S.S.S.R. 151:464-467, 1963.
34. Genis Galvez JM: Role of the lens in the morphogenesis of the iris and cornea. Nature 210:209-210, 1966.
35. Coulombre AJ: Experimental embryology of the vertebrate eye. Invest Ophthalmol, 4:411-419, 1965.
36. Porte A, Stoeckel ME, Brini A, Metais P: Structure et differentiation du corps ciliaire et du feuillet pigmente de la retine chez le poulet. Arch Ophtalmol. 28:259-283, 1968.
37. Johnston MC, Nodes DM, Hazelton RD, Coulombre JL, Coulombre AJ: Origins of avian ocular and periocular tissues. Exp Eye Res 29:27-43, 1979.
38. Mann I: The development of the human eye. Cambridge. University Press, 1928.
39. Barkan O: Pathogenesis of congenital glaucoma gonioscopic and anatomic observations of the angle of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. Am J Ophthalmol 40:1, 1955.
40. Barber AN: Embryology of the human eye. St Louis, C.V. Mosby, 1955.
41. Allen L, Burian HM, Braley AE: A new concept of the development of the anterior chamber angle. Arch. Ophthalmol

53:783, 1955.

42. Burian HM, Braley AE, Allen L: A new concept of the development of the angle of the anterior chamber of the human eye. Arch Ophthalmol 55:439, 1956.

43. Saraux, H, Lemasson, C, Offret, H, Renard, G: Anatomía e histología del ojo. ed.Esp. Masson S.A. Barcelona, 1985 p.143.

44. Tripathi RC: Comparative physiology and anatomy of the aqueous outflow pathway. In Davson H, Graham LT (eds): The Eye, Vol 5, Ch 3, p 163 New York, Academic Press, 1974.

45. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histology of the human eye. Philadelphia WB. Saunders, 1971.

46. Spencer, WH,: The anterior Chamber and the aqueous outflow structures. Glaucoma. Ophthalmic Pathology an Atlas and Textbook. Philadelphia. WB Saunders. 1985, pp 484.

47. Hogan, MJ, Alvarado, JA, Wedell, JE: Histology of the human eye. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1971.

48. Spencer WH, Alvarado J, Hayes, TL: Scanning electron microscopy of human ocular tissues: The trabecular meshwork. Invest Ophthalmol 7:651, 1968.

49. Sonderman R: Über Entstehung, Morphologie und Funktion des Schlemmschen Kanals. Acta Ophthalmol 11:280, 1933.

50. Holmberg AS: Schlemm canal and the trabecular meshwork. An electron microscopic study of the normal structure in man and monkey (*Cercopithecus ethiops*). Doc Ophthalmol 19:339, 1965.

51. Holmberg AS: The fine structure of the inner wall of Schlemm's canal. Arch Ophthalmol 62:956, 1959.

52. Speakman JS: Drainage channels in the trabecular wall of Schlemm's canal. Br J Ophthalmol 44:513-523, 1960.

53. Johnstone MA, Grant WM: Pressure dependent changes in structure of the aqueous outflow system of human and monkey eye. Am J Ophthalmol 75:365, 1973.

54. Murphy C, .... comunicacion personal ¿en prensa?.

55. Ashton N: Anatomical study of the Schlemm's canal and aqueous veins by means of neoprene casts. I. Aqueous veins. Br J Ophthalmol 35:291, 1951.



56. Ascher KV: Aqueous veins: Preliminary note. *Am J Ophthalmol* 25:33, 1942.
57. Calasans OM: The architecture of the ciliary muscle in man. *Ann Fac Med Univ Sao Paulo* 27:3, 1953.
58. Holmberg A: The ultrastructure of the capillaries in the ciliary body. *Arch. Ophthalmol* 62:949, 1959.
59. Davson H: The Eye: Vegetative Physiology and Biochemistry. Vol 1, 2nd ed. New York, Academic Press, 1969.
60. Stamper RL: Aqueous humor: Secretion and dynamics. *Foundations of Clinical Ophthalmology*. Philadelphia, Lippincott Company. Vol 2, Ch 6, pp 8-9, 1991.
61. Duke-Elder S: The Physiology of the Eye and the Vision, Vol IV. *System of Ophthalmology*. St Louis, CV Mosby, 1968.
62. Stamper RL: Aqueous humor secretion and dynamics, *Duane's foundations of clinical ophthalmology*. Tasman W. Ed. JB Lippincott Co PH. 6:6, 1990.
63. Davson H: The Eye: Vegetative Physiology and Biochemistry, Vol 1, 2nd ed. New York, Academic Press, 1969.
64. Becker B: Carbonic Anhydrase and the formation of aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 47:342, 1959.
65. Becker B: Hypotermia and aqueous humor dynamics of the rabbit eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 58:337, 1960.
66. Berggren L: Direct observation of secretory pumping in vitro of the rabbit eye ciliary processes. *Invest Ophthalmol* 3:266, 1964.
67. Holland MG, Gipson CC: Chloride ion transport in the isolated ciliary body. *Invest Ophthalmol* 9:20, 1970.
68. Bietti G, Virno M, Pecori-Giraldi J: Acetazolamide, metabolic acidosis and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 80:360, 1975.
69. Cole DF: Aqueous humor formation. *Doc Ophthalmol* 21:116, 1966.
70. Linner E, Friedenwald JS: The appearance time of fluorescein as an index of aqueous flow. *Am J Ophthalmol* 44:225, 1957.



71. Starr PA: Changes in aqueous flow determined by fluorophotometry. Trans Ophthalmol Soc UK 86:639, 1966.
72. Jones RF, Maurice OM: New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. Exp Eye Res, 5:208, 1976.
73. Holme O: A photogrammetric method of estimation of pupillary aqueous flow in the living human eye. Acta Ophthalmol (Kbh) 46:254, 1968.
74. Priot E, Weekers R: Mesure de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse au moyen du Tonomètre électronique: I Resultats chez l'homme normal. Ophthalmologica 123:1, 1952.
75. Galin MA, Baras I, Mandell GL, Measurements of aqueous flow utilizing the perilimbal suction cup. Arch Ophthalmol. 66:65, 1961.
76. Brubaker RF, Nagataki S, Bourne WM: Effect of chronically administered timolol on aqueous humor flow in patients with glaucoma, Ophthalmology 89:280, 1982.
77. Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF: Aqueous humor flow during sleep, Invest Ophthalmol Vis Sci 25:776, 1984.
78. Bill A: Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. Invest Ophthalmol 6:364, 1967.
79. Goldman H: On Pseudofacility. Bibl Ophthalmol 78:1, 1968.
80. Macri F, Cevario S: Ciliary ganglion stimulation: I Effects in aqueous humor inflow and outflow. Invest Ophthalmol 14:28, 1975.
81. Bill A: The effect of changes in arterial blood pressure on the rate of aqueous humor formation in a primate (Cercopithecus ethiops). Ophthalmol Res 1:193, 1970.
82. Crean EV, Tyson SL, Richardson TM: Factors influencing glycosaminoglycan synthesis by calf trabecular meshwork cell cultures, Exp Eye Res 43:365, 1986.
83. Grierson I, Lee WR: Erythrocyte phagocytosis in the human trabecular meshwork, Br J Ophthalmol 57:400, 1973.
84. Rohen JW, Van der Zypen E: The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium: an electron microscopic study of the vervet (Cercopithecus ethiops),

v Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 175:143, 1968.

85. Inomata H, Bill A, Smelser GK: Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*): an electron microscopic study, *Am J Ophthalmol* 73:760, 1972.

86. Shabo, Al, Reese TS, Gaasterland D: Postmortem formation of giant endothelial vacuoles in Schlemm's canal of the monkey, *Am J Ophthalmol* 76:896, 1973.

87. Grierson I, Lee WR: Pressure-induced changes in the ultrastructure of the endothelium lining Schlemm's canal, *Am J Ophthalmol* 80:862, 1975.

88. Grierson I, Lee WR: The fine structure of the trabecular meshwork at graded levels of intraocular pressure. I Pressure effects within the near-physiological range (8-30 mm Hg), *Exp Eye Res* 20:505, 1975.

89. Grierson I, Johnson NF: The postmortem vacuoles of Schlemm's canal, v *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 215:249, 1981.

90. Cole DF, Tripathi RC: Theoretical considerations on the mechanism of the aqueous outflow, *Exp Eye Res* 12:25, 1971.

91. Bill A: Blood circulation and fluid dynamics in the eye, *Pharmacol Rev* 55:383, 1975.

92. Bill A: Aqueous humor dynamics in monkeys (*Macaca irus* and *Cercopithecus ethiops*), *Exp Eye Res* 11:195, 1971.

93. Bill A: Formation and drainage of aqueous humor in cats, *Exp Eye Res* 5:185, 1966.

94. Bill A: The routes of bulk drainage of aqueous humor in rabbits with and without cycloidalysis, *Doc Ophthalmol* 20:157, 1966.

95. Bill A, Phillips CI: Uveoscleral drainage of the aqueous humor in human eyes, *Exp Eye Res* 12:275, 1971.

96. Bill A: Conventional and uveo-escleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures, *Exp Eye Res* 5:45, 1966.

97. Bill A: Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys, *Invest Ophthalmol* 6:364, 1967.

98. Brubaker, RF: The effect of intraocular pressure on conventional outflow resistance in the enucleated human eye, *Invest Ophthalmol* 14, 286, 1975.
99. Moses RA: The effect of the intraocular pressure on resistance to outflow, *Surv Ophthalmol* 22:88, 1977.
100. Moses, RA: Circumferential flow in Schlemm's canal, *Am J Ophthalmol* 88:585, 1979.
101. Moses RA, Hoover GS: Blood reflux in Schlemm's canal. *Arch Ophthalmol* 97:1307, 1979.
102. Moses RA, Grodzki WJ, Etheridge EL: Schlemm's canal: The effect of intraocular pressure, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20:61, 1981.
103. Bárány EH: The influence of extraocular venous pressure on outflow facility in *Cercopithecus ethiops* and *Macaca fascicularis*, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:711, 1978.
104. Davson H: *The Eye: Physiology and Biochemistry*, Vol 2, 2nd ed. New York Academic Press, 1969.
105. Kaufman PL, Barany EH: Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol* 15:793, 1976.
106. Van Buskirk EM, Grant WM: Lens depression and aqueous outflow in enucleated primate eyes. *Am J Ophthalmol*, 76:632, 1973.
107. Holland M, Sallmann LV, Collins E: A study of the innervation of the anterior chamber angle. *Am J Ophthalmol* 42:148, 1956.
108. Friedenwald, JS: Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol*, 20:985, 1937
109. Friedenwald, JS: Some problems in the calibration of tonometers, *Am J Ophthalmol*, 31:935, 1948.
110. Aronowitz JD, Brubaker RF: Effect of intraocular gas on intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 94:1191-1196, 1976.
111. Moses R: Schiøtz tonometry with an air bubble in the eye. *Am J Ophthalmol*, 62:281-282, 1966.

112. Pemberton JW: Schiøtz applanation disparity following retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 81:534-537, 1969.
113. Drance SM: The coefficient of scleral rigidity in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*, 63:668, 1960.
114. Hetland-Eriksen J: On tonometry 2: Pressure recordings by Schiøtz tonometry on enucleated human eyes. *Acta Ophthalmol*, 44:12, 1966.
115. Goldmann H: Un nouveau tonometre a applanation. *Bull Soc Franc Ophthalmol* 67:474, 1954.
116. Goldman H, Schmidt TH: Der rigiditäts koeffizient. *Ophthalmologica*, 133:330, 1957.
117. Goldman H, Schmidt TH: Über applanations tonometrie. *Ophthalmologica*, 134:221, 1957.
118. Moses RA: Glaucoma. Vol I Cairus, J E (ed) Crune & Straton, p 86.
119. Roper DL: Applanation tonometry with and without fluorescein. *Am J Ophthalmol* 90:668-671, 1980.
120. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S: Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol*, 53:34, 1975.
121. Johnson M, Kars MA, Moses RA: Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*, 96:664, 1978.
122. Moses RA: The Goldman applanation tonometer. *Am J Ophthalmol*, 46:865, 1958.
123. Holladay JT, Allison ME, Prager TC: Goldman applanation tonometry in patients with regular corneal astigmatism. *Am J Ophthalmol*, 96:90-93, 1977.
124. Mark HH: Corneal curvatures in applanation tonometry, *Am J Ophthalmol*, 76:223, 1973.
125. Birch-Hirschfeld A: Die Krankheiten der Orbita. In *Handbuch der gesamten Augenheilkunde* vol 9. Pt, Ch XIII p.1-54 (ed Axenfeld, and Elschering A) Berlin Springer, 1930.
126. Moses RA, Carniglia PE, Grodzki WJ: Proptosis and increase in intraocular pressure in voluntary lid fissure widening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:989-992, 1984.



127. Moses RA: Repeated applanation tonometry. *Acta Ophthalmol* 142:663-668, 1961.
128. Krakan CT, Wilke K: On repeated tonometry. *Acta Ophthalmol* 49:611-614, 1971.
129. Perkins ES: Hand held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol* 49:591-593, 1965.
130. Draeger J: Simple hand applanation tonometer. *Am J Ophthalmol*, 62:1208-1210, 1966.
131. Moses RA, Marg E, Oechsli R: Evaluation of the basic validity and clinical usefulness of the Mackay-Marg tonometer. *Invest Ophthalmol*. 1:78-85; 1962.
132. McMillan P, Foster RK: Comparison of Mackay-Marg, Goldman and Perkins tonometers in abnormal corneas. *Arch Ophthalmol* 93:420-424, 1975.
133. Durham DG, Bigliano RP, Masino JA: Pneumatic applanation tonometer. *Trans Acad Ophthalmol Otol*, 69:1029, 1965.
134. Jain MR, Marmion VJ: A clinical evaluation of the applanation pneumotonograph. *Br J Ophthalmol*, 60:107-110, 1976.
135. Quigley HA, Laugham ME: Comparative intraocular pressure measurements with the pneumotonograph and Goldman tonometer, *Am J Ophthalmol* 80:266-273, 1975.
136. Rubenstein JB, Deutsch TA: Pneumotonometry through bandage contact lenses. *Arch Ophthalmol* 103:1660-1661, 1985.
137. West CE, Capella JA, Kaufman HE: Measurement of intraocular pressure with pneumatic applanation tonometer. *Am J Ophthalmol*, 74:505-509, 1972.
138. Jain MR, Marmion VJ: A clinical evaluation of the applanation pneumotonograph. *Br J Ophthalmol*, 60:107-110, 1976.
139. Apin K: Das applanationsprinzip der tonometrie im lichte manometrischer untersuchungen III. *Klin Mbl Aug* 83:16-25, 1929.
140. Halberg GP: Hand applanation tonometer. *Trans Am Acad Ophthalmol*, 72:112, 1968.
141. Barraquer JI: New applanation tonometer for operating room. *Ophthalmologica* 153:225, 1967.



142. Kaiden JS, Zimmerman TJ, Worthen DM: An evaluation of the glaucotest screening tonometer. Arch Ophthalmol, 92:195-197, 1974.
143. Glolman B: A new tonometer system. Am J Optom Arch Am Acad Optom 49:646, 1972.
144. Pico FM, Grolman B: A non-contact applanation tonometer. Description and Clinical evaluation. Arch Ophthalmol 91:134, 1974.
145. Myers KJ, Scott CA. The non contact tonometer vaiability and corneal staining. Am J Optom Physiol Optics, 52:36, 1975.
146. Katz NK, Byers NT, Berquist RJ. Inadvertent intracameral air instillation during non-contact tonometry. Am J Ophthalmol 95:708, 1983.
147. Insler MS: Acute corneal bullae produced during non-contact tonometry. Am J Ophthalmol 101:375-376 (letter), 1986.
148. McMonnies CW: Non contact tonometry through soft contact lenses. Am J Optom Physiol Optics, 63:948-951, 1986.
149. Leydhecker W: Zur Verbreitung des Glaucoma simplex in der Scheinbar gesunden, augenarztlich nicht behandelten Bevolkerung, Doc Ophthalmol 13:359, 1959.
150. Ormerod LD, Baerveldt G, Green RL: Cyclo dialysis clefts: natural history, assessment, and management. Weinstein GV, ed. Open Angle Glaucoma: contemporary issues in ophthalmology, vol 3, New York, 1986, Churchill Livingstone, Inc.
151. Pederson, JE: Ocular hypotony, Trans Ophthalmol Soc UK 105:220, 1986.
152. Aronson SB, Elliot JH: Ocular Inflammation, p 226. St Louis, CV Mosby, 1972.
153. Foulds WS: Experimental detachment of the retina and its effect on the intraocular fluid dynamics. Mos Probl Ophthalmol 8:51, 1969.
154. Pederson JE: Experimental retinal detachment:IV Aqueous humor dynamics in rhegmatogenous detachments. Arch Ophthalmol 100:1814, 1982.
155. Beigelman MD: Acute hypotony in retinal detachment. Arch Ophthalmol 1:463, 1929.

156. Hayreh SS, March W, Phelps CD: Ocular hypotony after retinal vascular occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 97:757, 1977.
157. Blatt N, Regenbogen L: Konsensuelle hipotonie bei glaukomoperationen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 136:761, 1960.
158. Shaffer RN, Weiss DI: Concerning cyclodialysis and hypotony, *Arch Ophthalmol* 68:25, 1962.
159. Barasch K, Galin MA, Baras I: Postcyclodialysis hypotony *Am J Ophthalmol* 68:644, 1969.
160. Brubaker RF, Pederson JE: Ciliochoroidal detachment *Surv Ophthalmol* 27:281, 1983.
161. Chen C, Huang H, Bair JS: Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol*, 6:175-182, 1990.
162. Raitt C, Karli P: Ocular findings in myotonic dystrophy *Ann Ophthalmol* 14:647, 1982.
163. Walker SD, Brubaker RF, Nagataki S: Hypotony and aqueous dynamics in myotonic dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:744, 1982.
164. Pederson JE: Ocular hypotony. Ch 13 p 287, *The Glaucomas*. Ritch R, Shields MB, Krupin T. Ed. St Louis, CV Mosby.
165. Chandler PA, Maumenee AE: A Major cause of hypotony *Am J Ophthalmol* 52:609, 1961.
166. Völcker HE, Naumann GOH: Morphology of uveal and retinal edemas in acute persisting hypotony. *Mod Probl Ophthalmol* 20:34, 1979.
167. Dellaporta, A: Fundus changes in postoperative hypotony, *Am J Ophthalmol* 40:781, 1955.
168. Gass, JDM: Hypotony maculopathy. In Bellows, JG: *Contemporary Ophthalmology*, Baltimore, 1972, Williams & Wilkins.
169. Podos SM: The effect of cation ionophores on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15:851, 1976.
170. Krupin T, Weiss A, Becker B: Increased intraocular pressure following typical azide or nitroprusside. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:1002, 1977.

171. Macri FJ, Cevario SJ: The induction of aqueous humor formation by the use of Ach + eserine. Invest Ophthalmol Vis Sci 12:10, 1973.

172. Bill A, Wahlinder DE: The effects of pilocarpine on the dynamics of aqueous humor in a primate (Macaca IRus). Invest Ophthalmol Vis Sci 5:170, 1965.

173. Sampaolesi R: Concepto de glaucoma y de glaucoma de presión normal. Glaucoma. p 17-18, 1991. Sampaolesi R, Ed. Buenos Aires. Panamericana.

174. Best W: Glaucoma ohne Hohdruck, Klin Monatsbl Augenheilkd 159:280, 1971.

175. Leighton DA and Phillips CI: Systemic blood pressure in open angle glaucoma, low tension glaucoma and the normal eye, Br J Ophthalmol 56:447, 1972.

176. Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. Arch Ophthalmol 89:457-465, 1973.

177. Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW: Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma, Arch Ophthalmol 89:457, 1973.

178. Caprioli J, Spaeth GL: Comparison of visual field defects in the low tension glaucomas with those in the high tension glaucomas. Am J Ophthalmol 97:730, 1984.

179. Caprioli J, Spaeth GL: Comparison of the optic nerve head in high and low tension glaucoma. Arch Ophthalmol 103:1145, 1985.

180. Chumbley LC, Brubaker RF: Low tension glaucoma. Am J Ophthalmol 81:761, 1976.

181. Leydheker W: Zur Verbreitung des glaucoma simplex in der scheinbar gesunden, augenrztlich nicht behandelten Bevölkerung. Docum Ophthal Xiii. 359-388, 1959.

182. Goldmann H: Discusión al trabajo de Leydheker. Docum. Ophthalmol XIII: 359-388, 1959.

183. Sampaolesi R: Epidemiología del Glaucoma Simple. Glaucoma. p 40. Buenos Aires, 1991, Panamericana.

184. Nielsen P, Flammer J: Correlations between intraocular pressure, visual field and visual aquity, based on 11 years of observations upon treated chronic glaucomas, 1980.

185. Armaly MF: On the distribution of appplanation pressure. I. Statistical features and the effect of age sex, and family history of glaucoma, Arch Ophthalmol 73:11, 1965.
186. Hart WM: The epidemiology of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Glaucomas, Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. Philadelphia, CV Mosby , 1989
187. Viggonson G, Bjornsson G, Ingvasson JG: The prevalence of open angle glaucoma in Iceland, Acta Ophthalmol (Copenh) 64:138, 1986.
188. Tielsch JM, Sommer A, Katz J: Racial variations in the prevalence of glaucoma: The Baltimore eye surgery Invest Ophthalmol 31 (suppl):431, 1989.
189. Pavlin CJ, Ritch R, Foster FS: Plateau Iris Syndrome results from abnormally positiones ciliary processes. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:813, 1991.
190. Chandler, PA, Braconier, HE: Spontaneous intraepithelial cyst of iris and ciliary body with glaucoma. Am J. Ophthalmol 45:64, 1958.
191. Sussman, W, Weintraub, J,: Acute congestive glaucoma caused by malignant melanoma, Ann Ophthalmol 8:665, 1976.
192. Quinlan, MP, Hitchings, RA: Angle closure glaucoma secondary to posterior scleritis, Br. J. Ophthalmol 62:330, 1978.
193. Brockhurst, RJ: Nanophthalmos with uveal effusion: a new clinical entity, Arch. Ophthalmol 93:1289, 1975.
194. Grant, WM: Shallowing of the anterior chamber following occlusion of the central retinal vein, Am J. ophthalmol. 75:384, 1973.
195. Hayreh, SS, Baines, JAB: Occlusion of the vortex veins: an experimental study, Br. J. Ophthalmol, 57:217, 1973.
196. Mensher, JH: Anterior chamber depth alteration after panretinal photocoagulation, Arch. Ophthalmol, 95:113, 1977.
197. Harris, GJ, Rice, PR: Angle closure in carotid cavernous fistula. Ophthalmology 86:1521, 1979.
198. Simmons, RJ: Malignant glaucoma, Br. J. Ophthalmol, 56:263, 1972.
199. Larina JN: State of the intraescleral passages of aqueous humor outflow in glaucoma. Vestnik Oftalmologie,



80:18-23, 1967.

200. Langham ME: Pharmacology of aqueous humor outflow. *Experimental Eye Research*.(suppl) 311-322, 1977.

201. Nesterov AP: Role of blockade of Schlemm's canal in pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 70:691-696, 1970.

202. Nesterov AP, Batmanov YE: Schlemm's canal and scleral spur in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*, 78:634-638, 1974.

203. Tripathi RC: Pathologic anatomy of the outflow pathway of aqueous humor in chronic simple glaucoma. *Exp Eye Res*, (suppl), 403-407, 1977.

204. Rohen JW, Witmer R: Electron microscopic studies on the trabecular meshwork in glaucoma simplex. *Alb von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 183:251-266, 1972.

205. Lee WR, Grierson I: Relationships between intraocular pressure and the morphology of the outflow apparatus. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 94: 430-449, 1974.

206. Rodrigues MM, Spaeth GL, Silvalingham E: Histology of 150 trabeculectomy specimens in glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 96:245-255, 1976.

207. Lutjen Drecoll E, Futa R, Rohen JW: Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 21:563-573, 1981.

208. Ashton N, Brini A, Smith R: Anatomic studies of the trabecular meshwork of the normal human eye. *Br j Ophthalmol* 36:257-282, 1956.

209. Ashton N: The exit pathway of the aqueous. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 80:397-420, 1960.

210. Speakman JS, Leeson TS: Site of obstruction to aqueous outflow in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 46:321-335, 1962.

211. Fine BS, Yanoff M, Stone RA: A clinico-pathological study of four cases of primary open angle glaucoma compared to normal eyes. *Am J Ophthalmol* 91, 88-105, 1981.

212. Chaudhry HA, Dueker DK, Simmons RJ: Scanning electron microscopy of trabeculectomy specimens in open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 88:78-92, 1979.



213. Teng CC, Katzin HM, Chi HH: Primary degeneration in the chamber angle as an etiological factor in wide angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 43: 193-203, 1957.
214. Alvarado J, Murphy C, Juster R: Trabecular meshwork cellularity in primary open angle glaucoma and non-glaucomatous . *Ophthalmology*, 91, 564-579, 1984.
215. Traquair HM,: Perimetry in the study of glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 51:585, 1931.
216. Shields B, Ritch R, Krupin T: Classifications and mechanisms of the glaucomas: The Glaucomas . Ritch R, Shields B, Krupin T, eds. St Louis, C.V.Mosby, 1989.
217. Kaufman PL, Barany EH: Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cinomolgus monkey. *Invest Ophthalmol* 15:793, 1976.
218. Havener WH: Ocular pharmacology, 5th ed St Louis, CV Mosby, 1983.
219. Berggren L: Pharmacological and clinical aspects of glaucoma therapy. *Acta Ophthalmol* 68:497-507, 1990.
220. Grant Wm: Toxicology of the eye: drug, chemicals, plants, venoms, Charles C Thomas ed 2, Springfield, IL, 1974.
221. Alvarado J: Epinephrine effects on major cell types of the aqueous outflow pathway: In vitro studies/clinical implications. *Tr Am Ophth Soc* 88:267-288, 1990.
222. Mackool RJ, Muldoon T, Fortier A: Epinephrine induced cystoid macular edema in aphakic eyes. *Arch Ophthalmol* 95:791-793, 1977.
223. Wandel T, Spinak M: Toxicity of dipivalyl epinephrine. *Ophthalmology* 88:259-260, 1981.
224. Wax MB, Molinoff PB: Distribution of properties of beta adrenergic receptors in human iris-ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:240-430, 1987.
225. Allen RC, Herzmark E, Walker AM, Epstein DL: A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 101:535-541, 1986.
226. Nelson WL, Kuritsky JN: Early postmarketing surveillance of betaxolol hydrochloride, September 1985 - September 1986. *Am J Ophthalmol* 103:592, 1987.

227. Pringle SD: Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J* 294:155-156, 1987.
228. Weinreb RN, van Buskirk EM, Cherniack R: Long term betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmonary disease. *Am J Ophthalmol* 106:162-167, 1988.
229. Cohn JB: A comparative study of the central nervous system effects of betaxolol vs timolol. *Arch Ophthalmol* 107:633-634, 1989.
230. Duch S, Duch C, Pastó L, Ferrer P: Changes in depressive status associated with topical betablockers. *Int Ophthalmol* 16:331-336, 1992.
231. Chang SC, Bundgaard H, Buur A: Low dose O-butyryl timolol improves the therapeutic index of timolol in the pigmented rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:626-629, 1988.
232. Kinsey VE: A unified concept of aqueous humor dynamics and the maintenance of intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 44:215-235, 1950.
233. Wistrand P: Carbonic anhydrase in the anterior uvea of the rabbit. *Acta Physiol Scand* 24:144-148, 1951.
234. Hoskins HD, Kass MA: *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*, 6th ed. St. Louis, CV Mosby, 1989.
235. Bietti G, Virno M, Pecori-Giraldi J: Acetazolamide metabolic acidosis and intraocular pressure, *Am J Ophthalmol* 80:360, 1975.
236. Macri FJ, Cervaro SJ: A possible vascular mechanism for the inhibition of aqueous humor formation by ouabain and acetazolamide. *Exp Eye Res* 20:563, 1975.
237. Holm O, Wiebert O: The effect of systematically given acetazolamide (Diamos) on the formation of aqueous humor in the human eye measured with a new photogrammetric method. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 46:1243-1250, 1968.
238. Litcher PR, Newman LP, Wheeler NC: Patient tolerance to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 85:495-502, 1978.
239. Constant MA, Becker B: The effect of carbonic anhydrase inhibitors on urinary excretion of citrate by humans. *Am J Ophthalmol* 49:929-934, 1960.

240. Kass MA, Kolker AE, Gordon M: Acetazolamide and urolithiasis. *Ophthalmology* 88:261-265, 1981.
241. Fraunfelder FT, Meyer SM, Bagby CC: Haematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 100:79-81.
242. Perkins TW, Alvarado JA, Polansky JR, Stilwell: Trabecular meshwork cells grown on filters: conductivity and cytochalasin effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:1836-1846, 1988.
243. Kaufman PL, Bárány EH: Cytochalasin B reversibly increases outflow facility in the eye of the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:47-53, 1977.
244. Kaufman PL, Bill A, Bárány EH: Effect of cytochalasin B on conventional drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey. *Ex Eye Res* 25(suppl):411-414, 1977.
245. Bill A, Lütjen-Drecoll E, Svedberg B: Effects of intracameral NA, EDTA and EGTA on aqueous outflow routes in the monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19:492-504, 1980.
246. Epstein DL, Freddo TF, Basset-Chu S, Chung M: Influence of ethacrynic acid on outflow facility in the monkey and calf eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:2067-2075, 1987.
247. Erickson-Lamy K, Schroeder A, Epstein DL: Ethacrynic acid induces a reversible shape change and cytoskeletal changes in cultured cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(suppl):283, 1987.
248. Epstein DL, Schroeder A, de Kater AW: Ethacrinic acid uniquely disrupts cellular tubulin in trabecular and other endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32(suppl):1257, 1991.
249. Alm A., Stjernschantz J.: Effects on IOP and side effects of 0.005% latanoprost once daily, evening or morning: A comparison with timolol. Scientific sessions AA00, Sep. 1994.
250. Heuer DK: Glaucoma update. *Ophthalmology* 95:282-287, 1988.
251. Krupin T, Patkin R, Kurata FK: Argon laser trabeculoplasty in black and white patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 93:811-816, 1986.
252. Wecker L: La cicatrice à filtration. *Ann Ocul* 87:133, 1982.

253. Herbert H: Subconjunctival fistula operation in the treatment of primary chronic glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK 23:324, 1903.
254. Kronfeld PC: The rise of the filtering operations. Survey Ophthalmol 17:168, 1972.
255. Elliot RH: A preliminary note on a new operative procedure for the establishment of a filtering cicatrix in the treatment of glaucoma. Ophthalmoscope 7:804, 1909.
256. Elliot RH, Lagrange F, Smith P: Report on glaucoma operations with special reference to the comparative results attained by iridectomy and its recent substitutes. Trans 17th Internat Congr Med London, Section on Ophthalmol, 1913, p 57.
257. Heine L: Die Cyklodialyse, eine neue Glaucom-operation. Deutsche Med Wehnscher 31:825, 1905.
258. Fuchs E: Ablösung der Aderhaut nach Operation. von Graefe's Arch Ophthalmol 53:375, 1902.
259. Axenfeld T: Zur operativen Ablösung der Aderhaut nebst einer. Bemerkung zur Wirkung der Glaucom-operationen. Klin Monatsbl Augenheilkd 41:122, 1903.
260. Barkan O: New operation for chronic glaucoma: restoration of physiological function by opening Schlemm's canal under direct madnified vision. Am J Ophthalmol 19:951-966, 1936.
261. Burian HM: A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma. With description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo) Am J Ophthalmol 50:1187, 1960.
262. Cairns JE: Trabeculectomy: preliminary report of a new method. AM J Ophthalmol 66:673, 1968.
263. David R, Sachs U: Quantitative trabeculectomy. Br J Ophthalmol 65:457, 1981.
264. Luntz MH, Freedman J: The fornix based conjunctival flap in glaucoma filtration surgery. Ophthalmic Surg 11:516, 1980.
265. Raju VK: Quantitative trabeculectomy. Br J Ophthalmol 66:474, 1982.
266. Miller RD, Barber JC: Trabeculectomy in black patients. Ophthalmic Surg 12:46, 1981.



267. Addicks EM, Quigley HA, Green WR: Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 101:795-798, 1983.
268. Kronfeld PC, The mechanism of filtering operations. *Tr Pacific Coast Oto-Ophth. Soc.*, 30:23, 1949.
269. Teng CC, Chi HH, Katzin HM: Histology and mechanism of filtering operations. *Am J Ophthalmol* 47:16-34, 1959.
270. Hunt TK, Dunphy JE: Fundamentals of wound management. New York, Appleton-Century-Crofts, 1979, Chap 1.
271. Cadera W: Filtering surgery in childhood glaucoma, *Ophthalmic Surg* 15:319, 1984.
272. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK II: Trabeculectomy in young patients, *Ophthalmology* 91:1242, 1984.
273. Kwitko ML: Glaucoma in infants and children, New York, Appleton-Century-Crofts, 1973.
274. Freedman J, Shen E, Ahrens M: Trabeculectomy in a black American glaucoma population. *Br J Ophthalmol* 60:573, 1976.
275. Merriam JC: Filtering procedures in American blacks, *Ophthalmic Surg* 11:91, 1980.
276. Miller RD, Barber JC: Trabeculectomy in black patients, *Ophthalmic Surg* 12:46, 1981.
277. Allen RC, Bellows AR, Hutchinson BT: Filtration surgery in the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 89:1181, 1982.
278. Herschler J, Agness D: A modified filtering operation for neovascular glaucoma, *Arch Ophthalmol* 97:2339, 1979.
279. Hoskins HD, Hetherington J, Shaffer RN: Surgical management of the inflammatory glaucoma, *Perspect Ophthalmol* 1:173, 1977.
280. Liesegang TJ: Clinical features and prognosis in Fuchs' uveitis syndrome, *Arch Ophthalmol* 100:1622, 1982.
281. Maumenee AE: Mechanism of filtration of fistulizing glaucoma procedures. In *Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology: Symposium of glaucoma*, St Louis, The CV Mosby Co, 1981.
282. Heuer DK: Trabeculectomy in aphakic eyes. *Ophthalmology* 91:1045, 1984



283. Starita, RJ: Short and long term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 92:938, 1985.
284. Giangiacomo J, Aldelstein EH, Dueker DK: The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone on glaucoma filtration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:126, 1984.
285. Giangiacomo J, Dueker DK, Adelstein EH: The effect of preoperative subconjunctival tramcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 104:838, 1986.
286. Haynes RC, Murad F: Adrenocortical steroids. In Gilman AG, Goodman LS, Goodman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan, 1985:1459-1489.
287. Di Rosa M, Calignano A, Carnuccio R, Ialenti A: Multiple control of inflammation by glucocorticoids. *Agents Actions* 17:284-288, 1985.
288. Blumenkranz MS, Claflin A, Hajek AS: Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. *Arch Ophthalmol*. 102:598-604, 1984.
289. Weinreb RN, Mantzioros N: Modulation of surgical wound healing in glaucoma filtering surgery. *Pharmacology of glaucoma* Drance SM, Van Buskirk EM, Neufeld AH, eds. Williams Wilkins Baltimore, 1992.
290. Chabner BA, Myers CE: Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In: De Vita VT, Jr., Hellman S, and Rosenberg SA, eds. *Cancer, principles of practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989:349-395.
291. Heuer DK, Parrish RK II, Gressel MG: 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. *Ophthalmology* 91:384-393, 1984.
292. Heuer DK, Parrish RK, Gressel MG: 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery, III. Intermediate follow up of a pilot study. *Ophthalmology* 93:1537-1546, 1986.
293. Calabresi P, Parks RE: Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. *The pharmacological basis of thrapeutics*. Goodman A, Goodman LS, Rall TW and Murad F Eds. 7th ed. Ch 5, p.1269, 1985.
294. Heuer DK, Parrish RK II, Gressel MG, et al: 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II: A pilot study. *Ophthalmology*, 91:384-394, 1984.

295. Mallick KS, Hajek AS Oarrish RK. Fluorouracil (5-FU) and cytarabine (ara-C) inhibition of corneal epithelial cell and conjunctival fibroblast proliferation. Arch Ophthalmol. 103:1398-1402, 1985.
296. Blumenkranz MS, Claflin A, Hajek AS: Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. Arch Ophthalmol. 102:598-604; 1984.
297. Bunt Ah, Lund RD: Vinblastine-induced blockage of orthograde and retrograde axonal transport of protein in retinal ganglion cells. Exp Neurol, 45:288-297, 1974.
298. Kay JS, Litin BS, Jones MA et al: Delivery of antifibroblastic agents as adjuncts to filtration surgery - part II. Delivery of 5-Fluorouracil and bleomycin in collagen implant: Pilot study in the rabbit. Ophthalmic Surg. 17:796-801; 1986.
299. Myers CE, Corden B, Gianni L: Antitumor antibiotics. I. Anthracyclines., In Chabner BA, Pinedi HM (eds.):The Cancer Pharmacology Annual 2. Amsterdam, Elsevier, 1984, pp. 66-79.
300. Crooke ST, Bradner WT: Mitomycin-C:a review. Cancer Treat. Rev. 3: 121-139, 1976.
301. Chen C, Huang H, Bair S: Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-c in refractory glaucoma. J Ocul Pharmac. 6:175-182, 1990.
302. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H: Trabeculectomy with mitomycin. Arch Ophthalmol 109:1693-1698, 1991.
303. Palmer SS,: Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. Ophthalmology, 98:317-321, 1991.
304. Khaw PT, Sherwood MB, Mackay SL: Five- minutes treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomicin have long-term effects on human tenon's capsule fibroblast. Arch Ophthalmol 110:1150-1154, 1992.
- 305.Yamamoto T, Varani J, Soong KH, Lichter PR: Effects of 5-fluorouracil and mitomicin c on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. Ophthalmology 97:1204-1210, 1990.
306. Khaw PT, Sherwood MB, Mackay SL: Five- minutes treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomicin have long-term effects on human tenon's capsule fibroblast. Arch Ophthalmol 110:1150-1154, 1992.

307. Rollet M, Moreau M: Traitement de l'hypopyon par le drainage capillaire de la chambre anterieure. Rev Gen Ophthalmol, 25:481-489, 1906.
308. Rollet M: Le drainage au crin de la chambre anterieure contre l'hypertonie et le douleur. Rev Gen Ophthalmol. 26:289-292, 1912.
309. Zorab A: The reduction of tension in chronic glaucoma. Ophthalmoscope, 10:258-261, 1912.
310. Zorab A: "Aqueoplasty". Ophthalmoscope 11:211, 1913.
311. Mayou MS: An operation for glaucoma: A preliminary note. Ophthalmoscope, 10:254-257, 1912.
312. Mayou MS: In a letter to the editor. Ophthalmoscope, 11:258, 1913.
313. Wood CA: Aqueoplasty: Or the Zorab operation for glaucoma. Ophth Rec, 24:179-183, 1915.
314. Wood, CA: The sclerocorneal seton in the treatment of glaucoma: A preliminary report. Ophth Rec, 24:235-240, 1915.
315. Weekers L: Le drainage permanent du vitre dans le glaucome. Arch Ophthalmol. 39:279-284, 1922.
316. Stefansson J: An operation for glaucoma. Am J Ophthalmol, 8:681-693, 1925.
317. Row H: Operation to control glaucoma: Preliminary report. Arch Ophthalmol 12:325-329, 1934.
318. Muldoon WE, Ripple P, Wilder EC: Platinum implant in glaucoma surgery. Arch Ophthalmol. 45:666-672, 1951.
319. Troncosso UM: Cyclodialysis with insertion of a metal implant in the treatment of glaucoma: A preliminary report. Arch Ophthalmol, 23:270, 1940.
320. Troncoso UM: Use of tantalum implants for inducing permanent hypotony in rabbits eyes. Am J Ophthalmol 32:499-508, 1949.
321. Bick MW: Use of tantalum for ocular drainage. Arch Ophthalmol. 42:373-388, 1949.
322. Stone W Jr: Alloplasty in surgery of the eye. New England J Med, 258:486-490, 1958.

323. Stefansson J: An operation for glaucoma. Am J Ophthalmol 8:681-693, 1925.
324. Bock RH: Subconjunctival drainage of the anterior chamber by glass seton. Am J Ophthalmol. 33:929-939, 1950.
325. Blumenthal M, Harris LS, Galin MA: Experimental suty of cartilage setons Br J Ophthalmol 54:62-65, 1970.
326. Gibson GG: Transcleral lacrimal canaliculus transplants. Tr Am Opth Soc, 40:499-515, 1942.
327. Teulieres MJ: Cyclodialyse et filtration. Bull Soc Opht Franç, 10:942-943, 1956.
328. Losche W: Vorschlage zur verbesserung der zyklodialyse. Klin Monatsbl f Augenh, 121:715-716, 1952.
329. Qadeer SA: Acrylic gonio-subconjunctival plates in glaucoma surgery. Brit J Ophth, 38:353-356, 1954.
330. Laval J: The use of absorbable gelatin film (Gelfilm) in glaucoma filtration surgery. Arch Ophthalmol 54:677-682, 1955.
331. Barsky A, Schimek RA: Evaluation of absorbable gelatin film (Gelfilm) in cyclodialysis clefts. Arch Ophth, 60:1044-1052, 1958.
332. Lehman RN, McCaslin MF: Gelatin film used as a seton in glaucoma. Am J Ophthalmol, 47:690-691, 1959.
333. Bietti GB: The present state of the use of plastics in the eye surgery. Acta Ophthalmol 33:337-370, 1955.
334. La Rocca V: Internat Cong Ophth. (Brussels), 1958.
335. Bietti GB: The present state of the use of plastics in eye surgery. Acta Ophthalmol. (Copenh) 33:337-370, 1955.
336. Ellis RA: Reduction of intraocular pressure using plastics in surgery. Am J Ophthalmol. 50:733-742, 1960.
337. Brouillette G: Glaucoma néo-vasculaire: une technique chirurgicale. Can J Ophthalmol 14:159-162, 1979.
338. Brouillette G, Chebil A: Long term results of modified trabeculectomy with supramid implant for neovascular glaucoma. Can J Ophthalmol 22:254-256, 1987.
339. Stewart FH, Kimbrough RL, Okereke PC: Trabeculectomy with implantation of the Mendez glaucoma seton: early



results. *Opht Surg* 17:221-226, 1986.

340. Honrubia FM, Grijalbo MP, Gomez ML: Surgical treatment of neovascular glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 99:89-91, 1979.

341. La Rocca V: Gonioplasty in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 46:404-415, 1962.

342. Honrubia FM, Gomez ML, Hernandez A: Long term results of silicone tube in filtering surgery for eyes with neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 97:501-504, 1984.

343. Richards RD, Van Bijsterveld OP: Artificial drainage tuber for glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 60:405-408, 1965.

344. Epstein E: Fibrosing response in aqueous. *Br J Ophthalmol* 43:641-647, 1959.

345. Molteno ACB: New implant for drainage in glaucoma: animal trial. *Br J Ophthalmol*, 53:161-167, 1969.

346. Molteno ACB: New implant for drainage in glaucoma clinical trial. *Br J Ophthalmol* 53:606-615, 1969.

347. Molteno ACB: Uveitis with glaucoma treated by implants, *Suid Afri Arg Oft*, 1:125-130, 1973.

348. Molteno ACB, Rooyen MMB, Bartholomew RS: Implants for draining neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 61:120-125, 1977.

349. Molteno ACB, Ancker E, Bartholomew RS: Drainage operations for neovascular glaucoma. *Trans Ophthal Soc NZ*, 32:101-105, 1980.

350. Schocket SS, Lakhanpal V, Richards RD: Anterior chamber tube shunt to an encircling band in the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 89:1188-1194, 1982.

351. Hitchings RA, Joseph NH, Sherwood MB: Use of one-piece valved tube and variable surface area explant for glaucoma drainage surgery. *Ophthalmology*, 94:1079-84, 1987.

352. Krupin T, Ritch R, Camras CB: A long Krupin -Denver valve implant attached to a 180° scleral explant for glaucoma surgery. *Ophthalmology*, 95:1174-1180, 1988.

353. Prince JH, Eglitis I: The uvea. The rabbit in the eye research. Springfield IL, Charles C Thomas, p.148, 1964.



354. Ruskell GL: Blood vessels of the orbit and globe, in Prince JH (ed.): The rabbit in eye research. Springfield IL, Charles C Thomas, p.530-531, 1964
355. Seetner A, Morin JD: Healing of trabeculectomies in rabbits. Can J Ophthalmol 14:121-125, 1979.
356. Miller MH, Joseph NH, Ennis KW, et al: An animal model of filtration surgery. Trans Ophthalmol Soc UK. 104:893-897, 1985.
357. S. Duch: Complicaciones del implante de Molteno. Symposium de complicaciones de la cirugía del glaucoma. 25° Congreso de la Sociedad Catalana de Oftalmología. Barcelona, 15-17 de Diciembre, 1994.
358. Minckler DS, Heuer DK, Hasty B, et al.: Clinical experience with the single plate Molteno implant in complicated glaucomas. Ophthalmology, 95:1181-1188, 1988.
359. Peacock EE. Wound repair. Philadelphia; WB Saunders 1984.
360. Joseph JP, Miller MH, Hitchings RA: Wound healing as a barrier to successful filtration surgery. Eye (suppl) 2:113-123.
361. Jampel H, McGuigan L, Pepos JS, et al: Biology of experimental glaucoma filtering surgery failure. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 28:378, 1987.
362. Goodman DF, Alvarado JA, Stern W, et al: Liposomal incorporated 5-fluoroorotate inhibition of wound healing following posterior lip sclerectomy in the primate. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 28:271, 1987.
363. Gressel MG, Parrish II RK, Folberg R: 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 91:378-383, 1984.
364. Alvarado J: The use of a liposome encapsulated 5-fluoroorotate for glaucoma surgery: I. Animal studies. Tr Am Ophth Soc 137:489-514, 1989.
365. Honrubia F, Grijalbo M, Gomez M: Surgical treatment of neovascular glaucoma. Trans Ophth Soc UK. 99:89-91, 1979.
366. Kuljaca Z, Ljubojevic V, Momirov D: Draining implant for neovascular glaucoma. Am J Ophthalmol 96:372-376, 1983.
367. Honrubia F, Gomez M, Hernandez A: Resultados a largo plazo del empleo del tubo de silicona en la cirugía de filtración para el tratamiento de los ojos con glaucoma neovascular. Am J Ophthalmol. 97:501-504, 1984.
368. Andreanos D, Georgopoulos P, Ekatomatis P: Contribution au traitement chirurgical du glaucome néovasculaire. Ophtalmologie

1:377-379, 1987.

369. Krupin T, Kaufman P, Mandell AI: Long term results of valve implants in filtering surgery for eyes with neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 95:775-782, 1983

370. Krupin T, Ritch R, Camras CB: A long Krupin Denver valve implant attached to a 180° scleral explant for glaucoma surgery. *Ophthalmology* 95:1174-1180, 1988.

371. Krupin eye valve with disk for filtration surgery. The Krupin Eye Valve Filtering Surgery Study Group. *Ophthalmology*, 101:651-658, 1994.

372. Fellenbaum PS, Almeida AR, Minckler DS, Baerveldt G: Krupin disk implantation for complicated glaucomas. *Ophthalmology*, 101:1178-1182, 1994.

373. Smith MF, Sherwood MB, McGorray SP. Comparison of the double-plate Molteno drainage implant with the Schocket procedure. *Arch Ophthalmol*, 110::1246-1250, 1992.

374. Lavin MJ, Franks WA, Wormald RPL, Hitchings FRCS: Clinical risk factors for failure in glaucoma tube surgery: A comparison of three tube designs. *Arch Ophthalmol* 110:480-485, 1992.

375. Wilson RP, Cantor L, Katz LJ: Aqueous shunts. Molteno versus Schocket. *Ophthalmology*, 99:672-676, 1992.

376. Heuer DK, Lloyds MS, Abrams DA,: Preliminary report of a randomized clinical trial of single plate versus double plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. G.K. Krieglstein (Ed.) *Glaucoma update IV*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1991.

377. Molteno ACB, Rooyen MMB, Bartholomew RS: Implants for draining neovascular glaucoma. *Brit J Ophthalmol*, 61:120-125, 1977.

378. Ancker E, Molteno ACB: Molteno drainage implant for neovascular glaucoma. *Trans Ophthal Soc UK*. 102:122-124, 1982.

379. ACB Molteno: The optimal design of drainage implants for glaucoma. *Trans Ophthal Soc NZ*. 33:39-41, 1981.

380. Heuer DK, Lloyd MA, Baerveldt G, Minckler DS: Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Molteno implantation for glaucomas an aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology*, 10:1512-1519, 1992.

381. Minckler DS: Experimental studies of aqueous filtration using the Molteno implant. *Tr Am Ophth Soc* 135:368392, 1987.

382. Molteno ACB: New implant drainage in glaucoma: Animal trial  
Brit J ophthalmol. 53:161-168, 1969.
383. Molteno ACB: New implant for drainage in glaucoma: Clinical  
trial. Brit j Ophthalmol. 53:606-615, 1969.
384. Addicks EM, Quigley HA, Green WR: Histologic characteristics  
of filtering blebs in glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol.  
101:795-798, 1983.
385. Teng CC, Chi HH, Katzin HM: Histology and mechanism of  
filtering operations. Am J Ophthalmol. 47:16-34, 1959.
386. Peiffer RL, Popovich KS, Nichols DA. Long-term comparative  
study of the Schocket and Joseph glaucoma tube shunts in monkeys.  
Ophthalmic surgery. 21:55-59, 1990.
387. Lavin MJ, Franks WA, Wormald RPL, Hitchings RA: Clinical  
risk factors for failure in glaucoma tube surgery: A comparison  
of the three tube designs. Arch Ophthalmol, 110:480-485, 1992.
388. Rubin B, Chan C, Burnier M, et al.: Histopathologic study  
of the Molteno glaucoma implant in three patients. Am J  
Ophthalmol, 371-379, 1990.
389. Grehn F, Mackensen G.: Erfahrungen mit dem Molteno-Implantat  
bei Sekundärglaukomen. Fortschr Ophthalmol, 83:658-663, 1986.
390. Kramer T, Brown R, Lynch M, et al.: Molteno implants and  
operating microscope-induced retinal phototoxicity: A  
clinicopathologic report. Arch Ophthalmol, 109:379-383, 1991
391. Loeffler KU, Jay J.: Tissue response to aqueous drainage in  
a functioning Molteno implant. Br j Ophthalmol 72:29-35, 1988.
392. Herschler T, Claflin A, Fiorentino G.: The effect of aqueous  
humor on the growth of subconjunctival fibroblasts in tissue  
culture and its implications for glaucoma surgery. Am J  
Ophthalmol, 89:245-249, 1980.
393. Radius RL, Herschler T, Claflin A, et al.: Aqueous humor  
changes after experimental filtering surgery. Am J Ophthalmol,  
85:250-254, 1980.
394. Molteno ACB: New implant for glaucoma: clinical trial. Br  
J Ophthalmol 53:606-615, 1969.
395. Molteno ACB, Anker E, Bartholomew RS.: Drainage Operations  
For neovascular glaucoma. Trans Ophthal Soc NZ, 32:101-105, 1980.
396. Molteno ACB, Straughan J, Ancker E: Long tube implants in  
the management of glaucomas. S Afr Med J, 50:1062-1066, 1976.

397. Molteno ACB, Straughan J, Ancker E: Control of bleb fibrosis after glaucoma surgery by anti-inflammatory agents. *S Afr Med J* 50:881-885, 1976.
398. Molteno ACB.: Mechanisms of ocular inflammation. *Trans Ophth Soc NZ*, 32:69-72, 1980.
399. Goldberg I: Management of uncontrolled glaucoma with the Molteno system. *Aus & NZ J Ophthalmol.*, 15:97-107, 1987.
400. Traverso CE, Tomey KF, Al-Kaff A: The long tube single plate Molteno implant for the treatment of recalcitrant glaucoma. *Int Ophthalmol*, 13:159-162, 1969.
401. Downes RN, Flanagan DW, Jordan K, Burton RL: The Molteno implant in intractable glaucoma. *Eye*, 2:250-259, 1988.
402. Minckler DS, Heuer DK, Hasty B, Baerveldt G: Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated cases. *Ophthalmology*, 95:1181-1188, 1988.
403. Freedman J: The use of the single stage Molteno long tube seton in treating resistant cases of glaucoma. *Opht. Surg*, 16:480-483, 1985.
404. McDonnell PJ, Robin JB, Schanzlin DJ, Minckler D: Molteno implant for control of glaucoma in eyes after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 95:364-369, 1988.
405. Grierson I, Lee WR: Pressure induced changes in the ultrastructure of the endothelium lining Schlemm canal. *Am J ophthalmol*, 80:862, 1975.
406. Grierson I, Lee WR: The fine structure of the trabecular meshwork at graded levels of intraocular pressure. I. Pressure effects within the near-physiological range (8-30 mm Hg), *Exp Eye Res*. 20:505, 1975.
407. Grierson I, Johnson NF: The postmortem vacuoles of Schlemm's canal. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 215:249, 1981.